



universidade de aveiro

Departamento de Ciências Médicas

2017

**Helena Isabel  
Ferreira Paninho**

***Discovery IQ 4R* - Otimização da  
Imagem PET-CT em ambiente clínico**





**Helena Isabel      *Discovery IQ 4R* - Otimização da Imagem**  
**Ferreira Paninho   **PET-CT em ambiente clínico****

**Nº: 81434**

Projeto apresentado à Universidade de Aveiro para cumprimento dos requisitos necessários à obtenção do grau de Mestre em Tecnologias da Imagem Médica, realizado sob a orientação científica da Doutora Silvia De Francesco, Professora Adjunta da Escola Superior de Saúde da Universidade de Aveiro, e coorientação do Doutor Diogo Faria, Técnico Coordenador de Medicina Nuclear Grupo Lenitudes SGPS e do Doutor Pedro Sá Couto, Professor Auxiliar do Departamento de Matemática da Universidade de Aveiro.



## **O júri**

### **presidente**

Prof. Doutor João Filipe Calapez de Albuquerque Veloso  
Professor Auxiliar com Agregação da Universidade de Aveiro

Prof<sup>a</sup>. Doutora Lina da Conceição Capela de Oliveira Vieira  
Professora Coordenadora da Escola Superior de Tecnologia da Saúde de Lisboa

Prof<sup>a</sup>. Doutora Silvia De Francesco  
Professora Adjunta da Escola Superior de Saúde da Universidade de Aveiro



**“A persistência é o caminho para o êxito”**

***(Charles Chaplin)***





**Agradecimentos** A realização desta dissertação de Mestrado não teria sido possível sem o apoio e incentivo de diferentes pessoas, razão pela qual gostaria de deixar o meu sincero agradecimento.

Ao Professor Doutor Augusto Silva, Coordenador do Mestrado de Tecnologias da Imagem Médica, pela oportunidade de frequentar este mestrado que contribuiu para o meu crescimento pessoal e enriquecimento a nível científico e académico.

À Professora Doutora Silvia De Francesco, Orientadora e ao Professor Doutor Diogo Faria, Co-orientador, pelo apoio, saber transmitido e acima de tudo pela disponibilidade em ajudar, apesar dos seus horários preenchidos. Ao Professor Doutor Pedro Sá Couto, Co-orientador, pelo auxílio prestado na análise estatística dos dados e interpretação dos resultados, pelo profissionalismo, disponibilidade, paciência e amabilidade para esclarecer as muitas dúvidas que surgiram. Muito obrigada pelas vossas opiniões e críticas que tornaram este projeto mais rico.

À *Lenitudes Medical Center & Research* e a toda a equipa, por me proporcionarem as condições necessárias para a realização deste projeto. Foi um privilégio colaborar com um Centro Oncológico de tão elevada qualidade e excelência. Em especial, à Técnica Joana Fernandes, pelo apoio prestado na recolha dos dados e disponibilidade para responder às minhas questões. À Tânia Alcobia, à Sílvia Robalinho, à Diana Macedo, ao Técnico António Roçado, à Liliana Costa, à Sara Morais e ao Tiago Correia pela simpatia sem igual com que sempre me receberam.

Aos meus pais, que novamente acreditaram em mim e permitiram que eu investisse em mais uma etapa da minha formação académica. Por todos os sacrifícios, esforço, encorajamento, carinho, conforto e amor nas horas mais desanimadoras. Ao meu irmão, por ser o meu exemplo a seguir. Ao meu Avô Moura, por ser a estrelinha mais brilhante do céu, e a que me dá força nos dias menos bons.

Aos meus colegas de Mestrado, em especial às minhas amigas Antónia, Cecília e Mariana, pela ligação que criamos, pelo vosso apoio, preocupação e incentivo para a finalização desta etapa.

Aos meus amigos, em especial à Sofia, à Rita, à Felícia e ao Puga, pela transmissão de confiança e força, pelos desabafos, amizade incondicional e presença constante, apesar da minha falta de tempo.

Ao meu namorado e melhor amigo, Pedro Fernandes, companheiro de todas as horas, por todo o apoio e compreensão nos períodos de maior stress. Por ter sempre uma palavra de força e incentivo e por ter acreditado em mim mesmo quando eu achava que não seria capaz.

A eles, dedico todo o meu trabalho!



## Palavras-chave

PET/CT *Discovery-IQ*; *Q.Clear*; NEMA; Reconstrução de Imagem; SUV; Quantificação; Qualidade de Imagem

## Resumo

O recente equipamento da *GE Healthcare*, o PET/CT *Discovery IQ 4R*, fornece a maior sensibilidade, o maior campo de visão da indústria e tecnologia de aquisição de duplo canal. Ainda, o algoritmo de reconstrução *Q.Clear* controla o ruído através de um fator de penalização ( $\beta$ ), permite uma convergência efetiva e providencia valores de *Standardized Uptake Values* (SUV) mais precisos. O objetivo deste projeto foi determinar qual o fator de penalização ótimo e parâmetros de aquisição ideais em estudos clínicos. Foram adquiridas imagens com o fantoma de qualidade NEMA IEC, preenchido com uma concentração radioativa de fundo de 5,40 kBq/mL e as esferas com 24,66 kBq/mL. Foram calculados coeficientes de recuperação (CR) e variabilidade de fundo (VF) nas imagens reconstruídas com o algoritmo *Q.Clear* ( $\beta$  variável entre 150 e 500). Sessenta doentes realizaram estudos PET/CT com  $^{18}\text{F}$ -FDG e foram divididos de acordo com a atividade administrada (2, 3 e 4 MBq/kg). As imagens foram adquiridas em *list mode* e reconstruídas com 30, 60, 90 e 120 segundos, usando um algoritmo standard (VUE Point HD) e o algoritmo *Q.Clear*. Foram avaliados SUV máximos das lesões, rácios lesão/fundo e as imagens foram revistas visualmente por 2 observadores. Observou-se que os valores de CR e VF diminuem à medida que o fator  $\beta$  aumenta, especialmente em pequenas estruturas. Os valores de SUV máximo diminuem à medida que o fator  $\beta$  aumenta. Os rácios lesão/fundo são mais elevados com o *Q.Clear* em relação ao algoritmo standard, sem diferenças estatísticas significativas em todos os conjuntos. A avaliação qualitativa mostrou uma concordância reduzida entre os observadores. Os resultados obtidos demonstram que o algoritmo *Q.Clear* tem um impacto significativo no contraste e quantificação das lesões. O valor ótimo para o fator de penalização  $\beta$  necessita de ser ajustado de acordo com o tipo de estrutura a ser estudada.



## Keywords

PET/CT *Discovery-IQ*; *Q.Clear*; NEMA; Image Reconstruction; SUV; Quantification; Image Quality

## Abstract

The up-to-date GE Healthcare scanner, PET-CT Discovery IQ 4R, provides the highest sensitivity, the largest field of view of the industry and dual energy acquisition channel technology. In addition, the algorithm Q.Clear, controls the noise through the use of a penalization factor ( $\beta$ ), that allows an effective convergence and provides more consistent measurements of Standardized Uptake Values (SUV). The aim of this project was to determine the optimum penalization factor  $\beta$  of Q.Clear and ideal acquisition parameters in clinical settings. A NEMA IEC Body Phantom, filled with a background activity of 5,40 kBq/mL and spheres with 24,66 kBq/mL was acquired on a PET-CT Discovery IQ 4R and recovery coefficient (RC) and background variability (BV) were determined for images reconstructed with Q.Clear ( $\beta$  150-500). Sixty patients performing  $^{18}\text{F}$ -FDG PET-CT were divided per administered dose (2, 3 and 4 MBq/Kg). The images were acquired in list mode and reconstructed with 30, 60, 90 and 120 seconds using a standard algorithm (VUE Point HD) and Q.Clear. These were evaluated for lesions SUVmax and lesion/background ratios and qualitatively by 2 observers. It has been observed that RC and BV values decrease as the  $\beta$  value increases, especially for smaller structures. SUVmax values decrease as the  $\beta$  value increases. Lesion contrast ratios are higher with Q. Clear when compared with standard algorithm, but with no statistical significant difference for all image reconstruction sets. Qualitative evaluation shows a small agreement between the scores. Results obtained show that Q.Clear has a significant impact in lesion contrast and quantification. The optimum penalization factor of Q. Clear needs to adjusted according to the type of structure being studied.



## Abreviaturas ou Siglas

UA: Universidade de Aveiro

LMCR: Lenitudes - *Medical Center & Research*

PET/CT: *Positron Emission Tomography/Computed Tomography*  
(Tomografia por Emissão de Positrões/ Tomografia Computorizada)

GE: *General Electric*

IQ: *Image Quality- Intelligent Quantitation*

OSEM: *Ordered Subsets Expectation Maximization*

SUV: *Standardized Uptake Value*

MN: Medicina Nuclear

$^{99m}\text{Tc}$ : Tecnécio-99 metastável

$^{123}\text{I}$ : Iodo-123

$^{18}\text{F}$ : Flúor-18

$\gamma$ : Fotão Gama

$\alpha$ : Partícula Alfa

$\beta$ : Partícula Beta

SPECT: *Single Photon Emission Computed Tomography*  
(Tomografia por Emissão de Fotão Único)

keV: Quilo Eletrão-Volt

$^{82}\text{Rb}$ : Rubídio-82

TFM: Tubos Fotomultiplicadores

LOR: *Line of Response* (Linha de Resposta)

TOF: *Time of Flight* (Tempo de Voo)

NaI(Tl): Iodeto de Sódio Ativado com Tálcio

BGO: *Bismuth Germanate* (Germanato de Bismuto)

GSO: *Gadolinium Oxyorthosilicate* (Oxiortosilicato de Gadolínio)

LSO: *Lutetium Oxyorthosilicate* (Oxiortosilicato de Lutécio)

LYSO: *Lutetium-Yttrium Oxyorthosilicate* (Oxiortosilicato de Lutécio e Ítrio)

NSCLC: *Non Small Cell Lung Cancer* (Cancro do Pulmão de Células Não Pequenas)

SCLC: *Small Cell Lung Cancer* (Cancro do Pulmão de Células Pequenas)

<sup>18</sup>F-FDG: Fluorodesoxiglucose marcada com Flúor-18

<sup>11</sup>C: Carbono-11

<sup>13</sup>N: Azoto-13

<sup>15</sup>O: Oxigénio-15

MRI: *Magnetic Resonance Imaging* (Imagem por Ressonância Magnética)

SNM: *Society of Nuclear Medicine*

EANM: *European Association of Nuclear Medicine*

FOV: *Field of View* (Campo de Visão)

ALARA: *As Low As Reasonably Achievable*

MBq: Megabecquerel

NaCl: Cloreto de Sódio

FPB: Retroprojeção filtrada

SNR: *Signal to Noise Ratio* (Razão Sinal-Ruído)



ML-EM: *Maximum-Likelihood Expectation Maximization*

MIP: *Maximum Intensity Projection*

ROI: *Region of Interest* (Região de Interesse)

SUV<sub>weight</sub>: *Standardized Uptake Value normalized for body weight*

SUV<sub>lbm</sub>: *Standardized Uptake Value normalized for lean body mass*

SUV<sub>bsa</sub>: *Standardized Uptake Value normalized for body surface area*

FWHM: *Full width at half maximum* (Largura a meia altura)

RT: Radioterapia

IGRT: *Image Guided Radiotherapy* (Radioterapia Guiada por Imagem)

IMRT: *Intensity Modulated Radiotherapy* (Radioterapia de Intensidade Modulada)

VMAT: *Volumetric Modulated Arc Radiotherapy* (Arcoterapia Volumétrica Modulada)

MNIM: Unidade Medicina Nuclear e Imagem Molecular

I&D: Investigação e Desenvolvimento

NECR: *Noise-Equivalent-Count-Rate* (Taxa de contagem de ruído equivalente)

<sup>68</sup>Ga: Gálio-68

RN: Radionuclídeo

Cps: Contagens por segundo

NEMA: *National Electrical Manufacturers Association*

IQE: *Image Quality Enhance*

ASIR: *Adaptive Statistical Iterative Reconstruction*

PSF: *Point Spread Function*

RDP: *Relative Difference Penalty*

BSREM: *Block Sequential Regularized Expectation Maximization*

CR: Coeficiente de Recuperação

CRC: Coeficiente de Recuperação de Contraste

VB: Variabilidade de Fundo

SPSS: *Statistical Package for the Social Sciences*

## ÍNDICE GERAL

---

<b>Capítulo 1 – Introdução.....</b>	<b>1</b>
<b>Capítulo 2 – Estado da Arte.....</b>	<b>3</b>
<b>2.1. Medicina Nuclear .....</b>	<b>3</b>
<b>2.2. Tomografia por Emissão de Positrões (PET) .....</b>	<b>4</b>
2.1.1. Princípios Físicos .....	4
2.1.2. Instrumentação PET e Formação da Imagem .....	6
<b>2.2. PET/CT em Oncologia .....</b>	<b>9</b>
2.2.1. Exemplo de Aplicação Clínica: Carcinoma do Pulmão .....	10
<b>2.3. PET/CT com <sup>18</sup>F-FDG .....</b>	<b>12</b>
2.3.1. Procedimento do Estudo PET/CT com <sup>18</sup> F-FDG .....	12
i. Anamnese .....	12
ii. Instruções para os Doentes .....	13
iii. Administração do Radiofármaco.....	14
iv. Protocolo de Aquisição PET/CT .....	15
<b>2.4. Reconstrução de Imagens PET/CT .....</b>	<b>16</b>
2.4.1. Sinogramas.....	17
2.4.2. Correção de Atenuação das Imagens PET .....	17
2.4.3. Métodos de Reconstrução .....	19
<b>2.5. Métodos de Avaliação de Imagem .....</b>	<b>20</b>
2.5.1. Critérios de Interpretação das Imagens .....	20
2.5.2. Fontes de Erro e Artefactos nas Imagens .....	22
2.5.3. Quantificação em PET .....	23
<b>Capítulo 3 – Instituição Acolhedora e equipamento.....</b>	<b>31</b>
<b>3.1. Unidade de Medicina Nuclear e Molecular .....</b>	<b>31</b>
<b>3.2. Equipamento PET/CT Discovery IQ 4R.....</b>	<b>32</b>
3.2.1. Detetor Light Burst .....	33
3.2.2. Design .....	35
3.2.3. Tomografia Computorizada: CT- Optima CT540.....	36
3.2.4. Algoritmo de Reconstrução Iterativo de Imagens em PET: Q.Clear .....	36
3.2.5. Ferramentas da PET/CT Discovery IQ 4R para otimizar a Quantificação .....	41
<b>Capítulo 4 – Materiais e Métodos .....</b>	<b>45</b>
<b>4.1. Tipo de Estudo .....</b>	<b>45</b>
<b>4.2. Objetivos a alcançar .....</b>	<b>46</b>

4.2.1. Objetivos Principais: .....	46
4.2.2. Objetivos Específicos: .....	46
<b>4.3. Primeira Etapa: Fase de Teste com Fantoma NEMA 2012/IEC 2008.....</b>	<b>46</b>
<b>4.4. Segunda Etapa: Avaliação Clínica.....</b>	<b>48</b>
4.4.1. Recrutamento da Amostra.....	48
4.4.2. Caraterização da Amostra .....	49
4.4.3. Protocolo de Aquisição das Imagens .....	50
<b>4.5. Reconstrução das Imagens .....</b>	<b>54</b>
4.5.1. Imagens de Teste do Fantoma.....	54
4.5.2. Imagens Clínicas.....	54
<b>4.6. Análise das Imagens .....</b>	<b>55</b>
4.6.1. Imagens de Teste do Fantoma.....	55
4.6.2. Imagens Clínicas.....	56
<b>4.7. Análise Estatística .....</b>	<b>57</b>
<b>Capítulo 5 – Resultados e Discussão .....</b>	<b>59</b>
<b>5.1. Análise dos Dados do Fantoma.....</b>	<b>59</b>
5.1.1. Análise dos valores de Concentração Radioativa entre os diferentes $\beta$ no algoritmo Q.Clear 59	
5.1.2. Análise dos valores de CR entre os diferentes $\beta$ no algoritmo Q.Clear .....	61
5.1.3. Análise dos valores de CRC entre os diferentes $\beta$ no algoritmo Q.Clear .....	65
5.1.4. Análise dos valores de VF entre os diferentes $\beta$ no algoritmo Q.Clear .....	67
<b>5.2. Análise dos Dados Quantitativos Clínicos.....</b>	<b>69</b>
5.2.1. Análise dos valores de SUV Máximo entre VUE POINT HD e Q.Clear .....	69
5.2.2. Análise dos valores de Contraste entre VUE POINT HD e Q.Clear .....	72
5.2.3. Análise dos valores de SUV Máximo entre os diferentes $\beta$ no algoritmo Q.Clear....	75
5.2.4. Análise dos valores de Contraste entre os diferentes $\beta$ no algoritmo Q.Clear .....	79
5.2.5. Análise das regressões lineares entre os diferentes tempos de aquisição.....	81
<b>5.3. Análise dos Dados Qualitativos Clínicos.....</b>	<b>87</b>
<b>Capítulo 6- Considerações finais e perspetivas futuras .....</b>	<b>89</b>
<b>Capítulo 7- Conclusões .....</b>	<b>95</b>
<b>Referências Bibliográficas .....</b>	<b>97</b>

## ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1- Princípios da Imagiologia PET esquematicamente: a) decaimento radioativo; b) detecção de fótons de coincidência numa janela temporal; c) e d) radiofármaco injetado no doente; e) obtenção do sinograma com os eventos de aniquilação; f) corte coronal reconstruído com a distribuição do radiofármaco pelo corpo (adaptado de (7)).	5
Figura 2- Tipos de Coincidências em PET: (a) coincidência verdadeira; (b) coincidência aleatória; (c) coincidência de dispersão; (d) coincidência múltipla (adaptado de (12)).	7
Figura 3- Ilustração dos modos de aquisição: 2D à esquerda (com septos) e 3D à direita (sem septos). No modo 3D a sensibilidade é aumentada comparando com o modo 2D porque existe um maior ângulo de aceitação. No entanto, no 3D os eventos aleatórios e o tempo morto são maiores (adaptado de (8)).	9
Figura 4- Avaliação inicial de carcinoma do pulmão: o tumor demonstra um aumento do metabolismo da glicose e foram também detetados dois nódulos mediastínicos e uma metástase no fígado (à esquerda: imagem PET 3D; à direita cortes de fusão PET/CT) (adaptado de (19))	11
Figura 5- Exemplo das múltiplas projeções em diferentes ângulos respeitantes a um doente. (A) Orientação de duas projeções paralelas; (B) Sinograma, em que cada linha representa uma projeção a um ângulo diferente. As duas projeções assinaladas em (A) estão também destacadas em (B) (Adaptado de (8)).	16
Figura 6- Imagem PET de corpo inteiro: (A) sem correção de atenuação e (B) com correção de atenuação. Os artefactos provocados pela não realização da correção de atenuação incluem os pulmões e a pele a exibirem um maior <i>uptake</i> comparativamente ao músculo. Nestas imagens, regiões mais escuras representam uma maior captação de radiofármaco de acordo com a tabela de cores de inversão dos cinzentos. (adaptado de (29))	18
Figura 7- Estudo PET com $^{18}\text{F}$ -FDG com distribuição normal (adaptado de (23))	21
Figura 8- Implantes metálicos de alta densidade causam os artefactos <i>streaking</i> e elevados números CT na imagem CT. Os elevados números de CT são posteriormente mapeados para elevados coeficientes de atenuação na imagem PET, conduzindo a uma sobrestimação da concentração da atividade (setas). (adaptado de (31))	22
Figura 9- Falha no registo numa lesão da mama. No estudo PET/CT é observada uma lesão na mama esquerda (seta superior). O <i>uptake</i> do FDG surge posterior à lesão (seta inferior) como consequência do desalinhamento entre a imagem PET e CT. (adaptado de (29))	23
Figura 10- Modelo cinético do comportamento do FDG: modelo tri-compartimental. (adaptado de (33))	24
Figura 11- Discovery IQ 4R (38)	33
Figura 12- Detetores <i>Light Burst</i> (37)	34

Figura 13- Taxas de Contagens para diferentes RN com diferentes equipamentos: Discovery IQ VS Discovery 710 VS Discovery 610 (37) .....	34
Figura 14- Canal de Aquisição Único VS Canal de Aquisição Duplo (1) .....	35
Figura 15- Simulação em Fantoma para demonstrar os efeitos da convergência. A imagem à esquerda é reconstruída com 2 iterações do algoritmo OSEM; a imagem à direita com 25 iterações (adaptado de (3)) .....	38
Figura 16- Reconstrução Iterativa convencional VS <i>Q.Clear</i> (adaptado de (3)) .....	39
Figura 17- Imagens do Fantoma <i>NEMA</i> adquiridas com o <i>Discovery</i> PET/CT 710. A imagem da esquerda corresponde à reconstruída com OSEM e 2 iterações; a do meio com OSEM e 25 iterações e a imagem da direita reconstruída com <i>Q.Clear</i> (adaptado de (3)) .....	41
Figura 18- Fantoma NEMA 2012/IEC 2008 (47) .....	47
Figura 19- Colocação das esferas no fantoma (46) .....	48
Figura 20- Gráfico que demonstra a variação da concentração radioativa (em Bq/mL) para todas as esferas no fantoma da NEMA. São apresentados os valores para cada uma das reconstruções ( $\beta$ 150-500) .....	60
Figura 21- Gráfico que demonstra a variação da concentração radioativa (em Bq/mL) em função dos diferentes valores de $\beta$ usados nas reconstruções realizadas ( $\beta$ 150-500) .....	61
Figura 22- Gráfico que demonstra a variação do coeficiente de recuperação (CR) para todas as esferas no fantoma da NEMA. São apresentados os valores para cada uma das reconstruções (B 150-500) .....	63
Figura 23- Gráfico que demonstra a variação do coeficiente de recuperação (CR) em função do diâmetro das esferas. São apresentados os valores para cada uma das reconstruções (B 150-500) .....	64
Figura 24- Gráfico que demonstra a variação do coeficiente de recuperação de contraste (CRC) em função do diâmetro das esferas. São apresentados os valores para cada uma das reconstruções (B 150-500) .....	66
Figura 25- Gráfico que demonstra a variação da variabilidade de fundo (VF) em função do diâmetro das esferas. São apresentados os valores para cada uma das reconstruções ( $\beta$ 150-500) .....	68
Figura 26-Diagramas de Caixa que correspondem à variação das médias e desvio-padrão dos valores de SUV máximo nos diferentes $\beta$ (150, 200, 250, 300, 350, 400, 450 e 500 respetivamente) e nos diferentes tempos de aquisição (30 segundos, à esquerda em cima; 60 segundos, à direita em cima; 90 segundos, à esquerda em baixo e os 120 segundos, à direita em baixo). .....	78
Figura 27-Gráficos de Dispersão: $\beta$ 350 com 60 segundos à esquerda, em cima; $\beta$ 400 com 60 segundos à direita, em cima; $\beta$ 350 com 90 segundos à esquerda, em baixo; $\beta$ 400 com 90 segundos à direita, em baixo. Os valores de $R^2$ representam o coeficiente de determinação .....	86

## ÍNDICE DE TABELAS

---

Tabela I- Especificações para o cálculo da atividade mínima de $^{18}\text{F}$ -FDG a administrar a um adulto (adaptado de (24)) .....	15
Tabela II- Valores de CR calculados segundo a fórmula 3, para as diferentes esferas e diferentes $\beta$ .....	62
Tabela III- Valores de CR calculados segundo a fórmula 4, para as diferentes esferas e diferentes $\beta$ .....	63
Tabela IV- Valores de CRC calculados de acordo com a fórmula 5, para as diferentes esferas e diferentes $\beta$ .....	65
Tabela V- Valores de VF calculados segundo a fórmula 6, de acordo com as diferentes esferas e os diferentes $\beta$ .....	67
Tabela VI- Valores de SUV máximo obtidos com a reconstrução Q.Clear ( $\beta$ 350) e VUE POINT HD, nos diferentes grupos de atividade e nos diferentes tempos de aquisição .....	70
Tabela VII- Valores de Contraste obtidos com a reconstrução Q.Clear ( $\beta$ 350) e VUE POINT HD, nos diferentes grupos de atividade e nos diferentes tempos de aquisição .....	73
Tabela VIII- Valores de SUV máximo obtidos com a reconstrução Q.Clear, nos diferentes $\beta$ (150, 200, 250, 300, 350, 400, 450 e 500), nos diferentes grupos de atividade e nos diferentes tempos de aquisição.....	76
Tabela IX- Valores de Contraste obtidos com a reconstrução Q.Clear, nos diferentes $\beta$ (150, 200, 250, 300, 350, 400, 450 e 500), nos diferentes grupos de atividade e nos diferentes tempos de aquisição.....	79
Tabela X- Resultados da análise de Regressão Linear entre o tempo de aquisição 120 segundos e 30, 60 e 90 segundos, com diferentes fatores $\beta$ no grupo de atividade de 2 MBq/kg .....	82
Tabela XI- Resultados da análise da Regressão Linear entre o tempo de aquisição 120 segundos e 30, 60 e 90 segundos, com diferentes fatores $\beta$ no grupo de atividade de 3 MBq/kg .....	83
Tabela XII- Resultados da análise da Regressão Linear entre o tempo de aquisição 120 segundos e 30, 60 e 90 segundos, com diferentes fatores $\beta$ no grupo de atividade de 4 MBq/kg .....	84
Tabela XIII- Tabela de Contingência, com descrição da avaliação clínica visual feita pelos dois avaliadores.....	87





## Capítulo 1 – Introdução

---

A realização do presente projeto destina-se ao cumprimento dos requisitos necessários à obtenção do título de Mestre em Tecnologias da Imagem Médica. No âmbito da parceria entre a Universidade de Aveiro (UA) e a *Lenitudes Medical Center & Research* (LMCR) foi-me dada a possibilidade da recolha dos dados para o desenvolvimento do projeto neste local, entre outubro de 2016 e fevereiro de 2017, tendo por base o novo equipamento de *Positron Emission Tomography/Computed Tomography* (PET/CT) pertencente à Unidade de Medicina Nuclear da LMCR.

Este sistema da *GE Healthcare* denominado *Discovery IQ 4R (Image Quality-Intelligent Quantitation)*, apresenta uma nova tecnologia de detetores que permite obter uma maior sensibilidade comparativamente com qualquer outro PET/CT, possibilitando uma excelente qualidade de imagem com estudos mais rápidos e baixas doses para um maior conforto e cuidado dos doentes (1).

Para além disso, segundo informações do fabricante, apresenta uma tecnologia pioneira de reconstrução de convergência, de nome comercial *Q.Clear*, que permite uma melhoria estimada no dobro tanto na precisão da quantificação PET como na qualidade de imagem. Este novo algoritmo iterativo regularizado de reconstrução, segundo o fabricante apresenta benefícios em relação ao método convencional *Ordered Subsets Expectation Maximization* (OSEM), nomeadamente devido à incorporação de um termo de penalização no algoritmo – fator  $\beta$ , que permite o controlo do ruído da imagem. O fabricante defende assim que o algoritmo *Q.Clear*, possibilita uma coexistência entre uma quantificação precisa e uma excelente qualidade de imagem (2,3).

Tendo como ponto de partida a crescente utilização das modalidades de imagem PET/CT no diagnóstico, estadiamento e monitorização de doenças malignas, tornou-se essencial a sua inclusão no planeamento de tratamento na prática da radioterapia. No entanto, é fulcral ter conhecimento dos fatores necessários para assegurar que as imagens adquiridas são consistentes e que as técnicas de quantificação através do *Standardized Uptake Value* (SUV) são rigorosas. Deste modo, estas técnicas auxiliam na tomada de decisões informadas e com um elevado nível de confiança relativamente ao curso do tratamento oncológico (4).

Considerando todas as capacidades do equipamento PET/CT *Discovery IQ 4R* descritas pelo produtor e os resultados promissores apresentados em relação ao algoritmo

*Q.Clear*, aliado ao facto de que o equipamento é ainda único em Portugal e poucos estudos clínicos foram desenvolvidos neste sentido, tornou-se pertinente explorar esta temática.

Desta forma, foram estabelecidos os seguintes objetivos para este projeto: i) definir parâmetros de aquisição ideais para imagens PET, num equipamento híbrido PET/CT em contexto oncológico; ii) identificar o método de reconstrução ideal das imagens PET, num equipamento híbrido PET/CT e iii) identificar qual o fator de penalização (valor  $\beta$ ) ideal no algoritmo de reconstrução PET denominado *Q.Clear*, para otimização da imagem e quantificação mais precisa. Com os resultados obtidos é esperado que possa ser criado um protocolo *standard* a ser implementado na LMCR.

O presente documento está dividido em sete capítulos. O capítulo I consiste na introdução do projeto e motivação para a sua realização. O capítulo II consiste num estado da arte relativamente à imagem funcional e ao modo de aquisição/ reconstrução/ quantificação das imagens PET/CT. No capítulo III é apresentada a instituição acolhedora (a LMCR) e o equipamento alvo do estudo. No capítulo IV são expostos os materiais e métodos referentes ao estudo experimental realizado na LMCR. No capítulo V são apresentados os resultados e a discussão dos mesmos. No capítulo VI são feitas algumas considerações finais acerca do trabalho desenvolvido, assim como perspetivas futuras. Por último no capítulo VII são descritas as principais conclusões do trabalho.

## Capítulo 2 – Estado da Arte

---

O presente capítulo pretende demonstrar as bases da formação da imagem funcional em Medicina Nuclear, as suas aplicações médicas e todos os parâmetros relativos à aquisição, reconstrução e quantificação das imagens PET/CT.

### 2.1. Medicina Nuclear

A Medicina Nuclear (MN) e os procedimentos de imagiologia molecular têm uma importância fulcral no diagnóstico, avaliação e tratamento de variadas doenças. Os métodos utilizados são altamente eficazes, seguros e indolores e envolvem a administração de uma pequena quantidade de um marcador radioativo ou radiofármaco ao paciente, permitindo que os profissionais de saúde possam examinar processos fisiológicos e moleculares de órgãos e sistemas do corpo humano.

A MN pode providenciar informações relevantes acerca da condição de um paciente, como deteção precoce ou extensão da doença. Isto ocorre porque é possível examinar a funcionalidade, taxas de metabolismo e outras atividades fisiológicas. Em muitas condições patológicas, estas alterações funcionais precedem as modificações anatómicas/estruturais e como tal é possível obter informações de diagnóstico ou de resposta a terapia mais precocemente do que com outras técnicas imagiológicas (5).

As pequenas doses de material radioativo, podem ser consideradas na sua forma isolada (apenas o composto radioativo) ou ligadas a moléculas específicas (fármacos) que após administração vão percorrer a corrente sanguínea e deslocar-se para a área do corpo que se pretende avaliar. A porção do radionuclídeo (p.e.  $^{99m}\text{Tc}$ ,  $^{123}\text{I}$ ,  $^{18}\text{F}$ ) emite radiação sob a forma de fótons  $\gamma$  e positrões (em contexto de diagnóstico) e partículas  $\beta^-$  ou  $\alpha$  (em contexto terapêutico). Estes radionuclídeos têm tempos de semivida física relativamente curtos, de modo a que haja tempo suficiente para a realização do estudo, mas ao mesmo tempo que haja uma eliminação biológica rápida para minimizar a exposição para o doente. A componente farmacológica define o local onde o radiofármaco se vai concentrar no corpo.

O radiofármaco vai então emitir partículas ou fótons que vão ser detetados por detetores específicos, que em conjunto com um sistema computacional adequado permitem a obtenção de imagens de elevado conteúdo funcional da região em estudo (5).

Em termos práticos a MN apresenta dois grandes ramos: 1) Medicina Nuclear Convencional - Estudos com a utilização da Câmara-Gama e Tomografia com Emissão de Fóton Único (SPECT- *Single Photon Emission Computed Tomography*); 2) Medicina Nuclear Positrónica - Estudos com Tomografia por Emissão de Positrões (PET- *Positron Emission Tomography*) (5).

Estes métodos permitem a deteção precoce de patologias, auxiliam na gestão de decisões terapêuticas e providenciam uma ferramenta para uma monitorização da terapia eficaz e uma avaliação da progressão da doença.

Existem numerosas aplicações clínicas que beneficiam do uso da Medicina Nuclear. Alguns exemplos incluem, estudos de perfusão do miocárdio, imagiologia oncológica, estudo do metabolismo ósseo, deteção de função renal regional e relativa, assim como imagiologia cerebral para deteção de focos epilépticos (6).

## **2.2. Tomografia por Emissão de Positrões (PET)**

Nos últimos 25 anos, o aparecimento da PET como escolha de eleição para diagnóstico, estadiamento, monitorização da terapia e avaliação da recorrência de cancro conduziu a um aumento da procura desta técnica imagiológica.

A PET possibilita a aquisição de imagens *in-vivo* de moléculas fisiologicamente e patologicamente importantes que contém elementos orgânicos. Estes dados, providenciam informação molecular e/ou metabólica essencial para avaliação e diagnóstico da doença e posteriormente para uma gestão eficaz do cuidado dos doentes (6,7).

### 2.1.1. Princípios Físicos

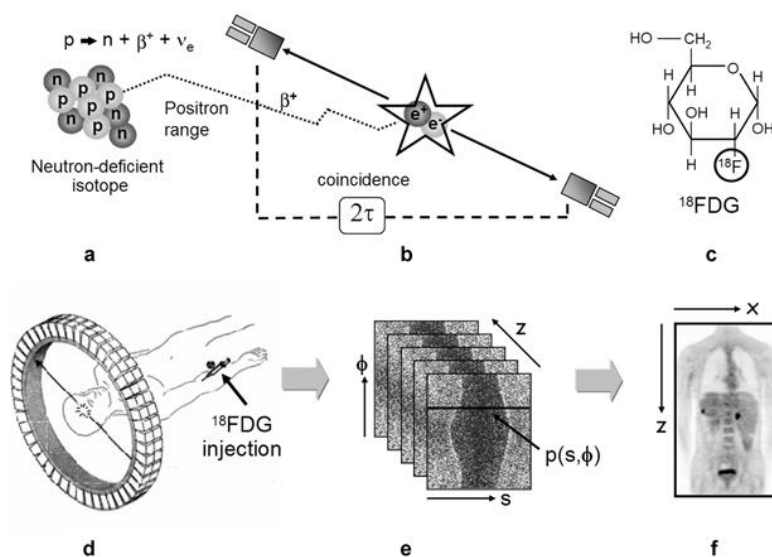
Em termos físicos, o estudo por PET baseia-se na deteção de dois fótons de 511 keV coincidentes, provenientes de um processo de aniquilação. O processo inicia-se com um núcleo com défice no número de neutrões, tipicamente instável, que decai por emissão de positrões. A transformação vai resultar na emissão de um positrão (eletrão positivo) e de um neutrino, através da conversão de um próton num neutrão. O positrão vai possuir uma determinada energia cinética que vai perdendo através das interações sucessivas com a matéria até que a energia se anula, altura em que se une com um eletrão e ocorre o processo de aniquilação e existe a emissão dos dois fótons em sentidos opostos com uma

angulação de aproximadamente  $180^\circ$ . Esta angulação deve-se à conservação do momento linear que é próxima de zero aquando da ocorrência da aniquilação.

A energia dos fotões é proveniente da conversão da massa do complexo positrão-eletrão em energia, traduzida pela equação de Einstein ( $E=mc^2$ , onde  $m$  é a massa do complexo eletrão-positrão e  $c$  a velocidade da luz no vazio). A distância percorrida pelo positrão está relacionada com a sua energia e é relevante porque limita a resolução espacial das imagens obtidas. O  $^{18}\text{F}$  produz positrões de baixa energia com um alcance médio de apenas 0,3 mm, enquanto que por exemplo o alcance médio dos positrões emitidos pelo  $^{82}\text{Rb}$  é de 2,6 mm (8).

Como se verá em maior detalhe na próxima secção, o tomógrafo PET dispõe de múltiplos anéis de detetores e quando são detetados dois fotões dentro de uma janela temporal limitada e pré-definida (Janela de Tempo de Coincidência, tipicamente de 6 a 20 ns - Figura 1), significa que houve uma aniquilação algures ao longo da linha que une os dois detetores. A janela de tempo vai variar de acordo com o tomógrafo utilizado e é dependente dos circuitos eletrónicos e do tipo de cristal utilizado.

À instrumentação está associada uma eletrónica de alto desempenho para que possa ser determinado se os dois fotões detetados são correspondentes à mesma aniquilação e assim poderem contribuir para a formação de imagem (7,9).



**Figura 1-** Princípios da Imagiologia PET esquematicamente: a) decaimento radioativo; b) deteção de fotões de coincidência numa janela temporal; c) e d) radiofármaco injetado no doente; e) obtenção do sinograma com os eventos de aniquilação; f) corte coronal reconstruído com a distribuição do radiofármaco pelo corpo (adaptado de (7)).

### 2.1.2. Instrumentação PET e Formação da Imagem

A imagiologia PET é realizada através do uso de câmaras dedicadas, constituídas por múltiplos anéis de detetores. Estes consistem em cristais de cintilação acoplados a tubos fotomultiplicadores (TFM). O *design* em anel, tira proveito do facto que dois fotões detetados dentro da janela de tempo de coincidência por dois detetores opostos no anel, são assumidos como sendo provenientes de um único evento de aniquilação – evento de coincidência (6,10).

Uma vez que é conhecido que os fotões de aniquilação são emitidos com uma angulação de  $180^\circ$ , pode ser assumido que a localização da aniquilação eletrão-positrão ocorre algures ao longo de uma linha que une os pontos onde os dois fotões foram detetados - Linha de Resposta (LOR – *Line of Response*). Esta LOR indica a localização probabilística do local da aniquilação do positrão e não a localização da sua emissão, obtendo-se assim uma incerteza de vários milímetros, sendo esta a maior limitação da técnica PET (11).

Para além disso, se o positrão possuir ainda alguma energia quando sofre o processo de aniquilação, vai fazer com que a angulação entre os dois fotões emitidos não seja exatamente  $180^\circ$  e possua um desvio de  $\pm 0,25^\circ$ , verificando-se não colinearidade (6).

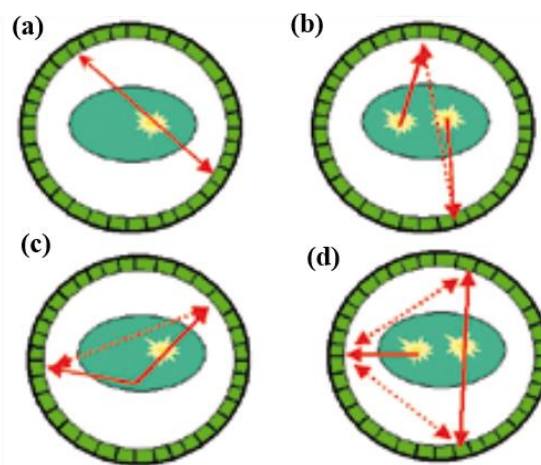
Nos sistemas PET que atuam segundo o modo *Time of Flight - TOF*, os detetores medem a diferença entre o tempo de deteção dos dois fotões e estimam o local onde ocorreu a aniquilação, restringindo a localização a uma zona delimitada da LOR (9,12). Na prática, o modo TOF permite localizar individualmente os eventos de coincidência dentro de um alcance espacial. O centro deste alcance é dependente da diferença do tempo entre a deteção dos fotões correspondentes e a extensão do alcance é determinada pela resolução temporal do equipamento (8).

Na imagiologia positrónica, apenas os eventos de coincidências verdadeiras contribuem com informação útil para a imagem, mas na prática os dados incluem também a presença de outros eventos de coincidência, que não contribuem para a formação da imagem ou adicionam ruído.

Nas coincidências verdadeiras, dois fotões provenientes da mesma aniquilação são detetados simultaneamente, sem ocorrer qualquer interação antes de atingir o cristal. Por outro lado, as coincidências de fotões únicos e as múltiplas (mais do que dois fotões) não permitem estabelecer uma linha de resposta e como tal não são detetadas. Já as coincidências aleatórias e as de dispersão, contribuem para o ruído da imagem. Nas

primeiras, dois fótons provenientes de diferentes aniquilações são detetados na mesma janela de coincidência e são considerados como eventos coincidentes, apesar da LOR definida ser incorreta; já nas segundas, um dos fótons sofre alteração de trajetória devido ao efeito de *Compton* ou fotoelétrico e mais uma vez a LOR definida não é correta - Figura 2 (11).

A eliminação do ruído e radiação dispersa da imagem final é fulcral na precisão da quantificação. A aceitação das coincidências dispersas pode ser reduzida com o uso de uma janela de discriminação de energia restrita apenas a 511 keV. Por outro lado, a utilização de detetores com janelas de coincidência mais reduzidas permite minimizar o efeito das coincidências aleatórias.



**Figura 2-** Tipos de Coincidências em PET: (a) coincidência verdadeira; (b) coincidência aleatória; (c) coincidência de dispersão; (d) coincidência múltipla (adaptado de (12)).

Os primeiros detetores PET, desenvolvidos entre 1960 e 1970, eram compostos com cristais de iodeto de sódio ativados com tálio [NaI(Tl)], um tipo de cintilador amplamente utilizado na Medicina Nuclear convencional para detetar fótons de 140 keV provenientes do decaimento do  $^{99m}\text{Tc}$ . No entanto, para detetar fótons de aniquilação de 511 keV, a baixa densidade do NaI(Tl) é uma desvantagem, a menos que sejam utilizados cristais mais espessos para compensar o reduzido poder de travagem dos fótons.

Os primeiros detetores efetivamente destinados para PET surgiram com a introdução dos cristais de Germanato de Bismuto (BGO – *Bismuth Germanate*), um cintilador mais denso com mais poder de travagem comparativamente com o Iodeto de Sódio, providenciando um aumento na sensibilidade devido à deteção de uma maior fração de fótons incidentes. Apesar do *output* de luz (número de fótons luminosos criados por keV

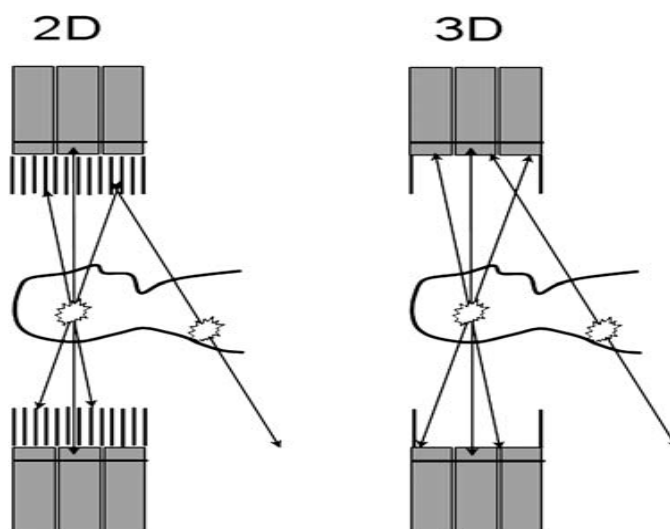
de energia absorvida) ser apenas 15% do NaI(Tl) e do tempo de decaimento ser cerca de 30% superior, o BGO manteve-se o cristal de referência em PET durante mais de 25 anos.

A introdução de novos e mais rápidos cintiladores, como o Oxiortosilicato de Gadolínio (GSO – *Gadolinium Oxyorthosilicate*), Oxiortosilicato de Lutécio (LSO – *Lutetium Oxyorthosilicate*) e Oxiortosilicato de Lutécio e Ítrio (LYSO – *Lutetium-Yttrium Oxyorthosilicate*), melhorou a *performance* dos detetores PET. Tanto o GSO como o LSO e o LYSO, apresentam tempos de decaimento mais curtos do que o BGO num fator de 6 a 7, reduzido o tempo morto do sistema e demonstrando um melhor desempenho no que diz respeito à taxa de contagens. Apresentam ainda, a possibilidade de diminuir a janela de tempo de coincidência, reduzindo a taxa de coincidências aleatórias. Para além disso, um maior *output* de luz do cristal proporciona uma maior resolução espacial (7,13).

Os fótons provenientes das aniquilações, são convertidos em energia luminosa, que posteriormente vai ser transformada num impulso elétrico através dos TFM. Tal como nas câmaras convencionais, os tubos estão acoplados ao cristal através de um conjunto de guias de luz. Os TFM, para além de transformarem e amplificarem o sinal, também o localizam através das coordenadas X e Y. A coordenada Z está relacionada com a energia do sinal. O impulso, é posteriormente analisado pelo pré-amplificador que modela o sinal e ampliado por um amplificador para um impulso detetável. De seguida, é classificado quanto ao seu tamanho através do analisador de altura de impulsos, e, finalmente, entregue a um computador para armazenamento, reconstrução e visualização (9).

A aquisição das imagens pode ser feita segundo dois modos, 2D ou 3D - Figura 3. No modo 2D, existe uma camada fina de chumbo, um septo de tungsténio, ou outro material entre planos de um detetor, para que, cada anel de detetores aceite apenas coincidências entre os detetores do mesmo anel ou de anéis estritamente adjacentes, fazendo uma espécie de colimação eletrónica. Apesar da sensibilidade ser diminuída, a qualidade de imagem é enriquecida. Na aquisição 3D, os septos não estão presentes ou estão retraídos, permitindo a aquisição de coincidências registadas entre múltiplos anéis de detetores em qualquer combinação. É estimado que a sensibilidade é cerca de 5 vezes maior do que na 2D, no entanto, os eventos aleatórios, dispersos e o tempo morto do sistema são também maiores e diminuem a qualidade da imagem (6,12).





**Figura 3-** Ilustração dos modos de aquisição: 2D à esquerda (com septos) e 3D à direita (sem septos). No modo 3D a sensibilidade é aumentada comparando com o modo 2D porque existe um maior ângulo de aceitação. No entanto, no 3D os eventos aleatórios e o tempo morto são maiores (adaptado de (8))

## 2.2. PET/CT em Oncologia

Apesar da utilidade clínica comprovada tanto da imagiologia Radiológica como da Medicina Nuclear, quando usadas independentemente, a pretensão de combinar informações anatômicas e funcionais tem sido procurada desde 1960 (14).

A falta de detalhes anatômicos das imagens PET, pode ter consequências como uma localização sub-ótima de lesões ou uma delimitação dos limites da lesão falaciosa. Este problema poderia ser ultrapassado através da combinação da imagem anatômica de alta resolução proveniente da Tomografia Computorizada (CT) com as imagens PET, complementando assim informações metabólicas/funcionais e anatômicas.

O alinhamento de imagens tomográficas é um procedimento complexo devido à possibilidade de movimentações, sendo que é necessário recorrer a um processo de co-registo das imagens (volumes) adquiridas. Para objetos (relativamente) rígidos, como o cérebro, o *software* pode alinhar sucessivamente imagens de CT e PET, enquanto que para outras partes do corpo é mais difícil um alinhamento preciso devido a vários graus de movimentação.

Um modo para facilitar o processo de co-registo, é utilizar equipamentos combinados, em vez da junção das imagens depois de adquiridas, uma abordagem denominada de fusão por *hardware*. Um equipamento combinado ou de multimodalidade como o PET/CT pode adquirir informação estrutural e funcional coregistrada num só estudo. Outra potencial vantagem da instrumentação combinada, é o uso das imagens anatômicas de CT

para melhorar a quantificação de imagens funcionais através de uma correção de atenuação, dispersão e de volume-parcial mais precisa (15).

O primeiro protótipo de PET/CT foi apresentado em 1998 e foi precedido apenas por um único outro tipo de sistema de imagem de dupla modalidade, um SPECT/CT combinado. O PET/CT esteve disponível comercialmente a partir de 2001 (16,17).

A vantagem fulcral desta fusão de imagens é a capacidade de gerar imagens a partir de um único equipamento e com um único posicionamento do doente. Como o estudo é sequencial e o doente permanece deitado na cama de aquisição em ambos os estudos, as diferenças temporais e espaciais são excluídas, assim como a movimentação dos órgãos internos é minimizada. Esta tecnologia, mais do que apenas a fusão de duas técnicas já aceites, é uma revolução na instrumentação de equipamentos imagiológicos.

Deste modo, além da diminuição do tempo total do estudo, existem ainda outras mais-valias clínicas para a utilização do PET/CT, como uma maior precisão no diagnóstico assim como uma melhor delimitação de lesões para posterior delineação em radioterapia (18,19).

Estudos apresentam valores de uma melhoria de 4% para 15% na eficácia global do estadiamento/re-estadiamento e uma melhoria de 30% para 50% na confiança de localização da lesão quando utilizado o PET/CT em vez de apenas PET (15,20).

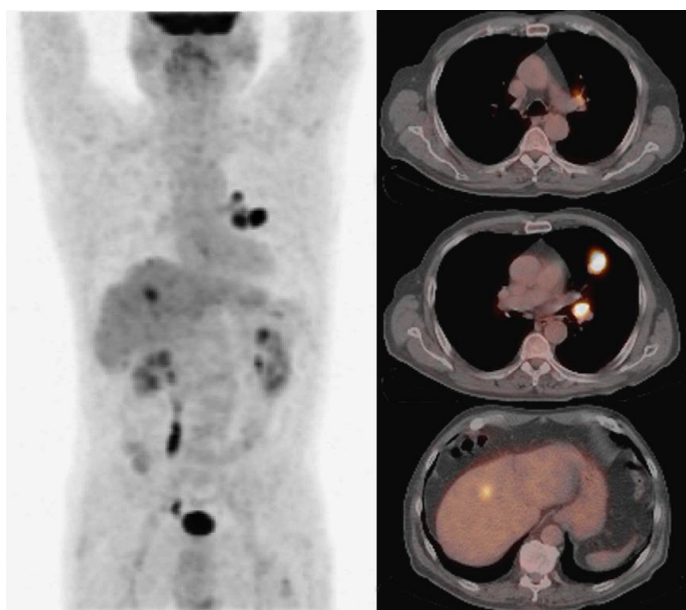
De acordo com um censo em 2011, o PET/CT tem principal aplicação na Oncologia (cerca de 94%) e são realizados mais de 1,85 milhões de estudos por ano nos Estados Unidos. Foi demonstrada uma melhoria na localização e no diagnóstico das lesões com a utilização desta técnica em detrimento da utilização das modalidades em separado. Assim, é expectado que o uso do PET/CT aumente, à medida que mais agentes de alvos moleculares forem desenvolvidos (13).

#### 2.2.1. Exemplo de Aplicação Clínica: Carcinoma do Pulmão

O carcinoma do pulmão é um dos cancros mais comuns em todo mundo, contabilizando cerca de 12,3% de todos os novos casos, sendo também uma das maiores causas de morte globalmente. Histologicamente, o cancro do pulmão é classificado em duas grandes categorias: cancro do pulmão de células não pequenas (NSCLC – *Non Small Cell Lung Cancer*) em cerca de 80% dos casos e cancro do pulmão de células pequenas (SCLC – *Small Cell Lung Cancer*) nos restantes 20%.

Apesar dos grandes avanços no diagnóstico, estadiamento e tratamento do NSCLC, a taxa de sobrevivência de doentes com NSCLC ressecável é inferior a 50%. Deste modo, um estadiamento preciso é crucial para determinar a melhor opção terapêutica possível (21).

Já é totalmente aceite que o PET/CT deve ser utilizado no estadiamento de doentes com nódulo solitário do pulmão, para que seja decidido o curso de tratamento entre a cirurgia curativa ou radioterapia radical - Figura 4. Por outro lado, uma das áreas onde têm sido encontradas evidências para apoiar o uso do PET/CT é no estadiamento de cancro do pulmão de células não pequenas (NSCLC), devido à sua sensibilidade, superior a outras modalidades imagiológicas convencionais (18,19).



**Figura 4-** Avaliação inicial de carcinoma do pulmão: o tumor demonstra um aumento do metabolismo da glicose e foram também detetados dois nódulos mediastínicos e uma metástase no fígado (à esquerda: imagem PET 3D; à direita cortes de fusão PET/CT) (adaptado de (19))

*Bastarrika et al.* investigaram a utilidade do PET na avaliação de nódulos de 5 a 10 mm de diâmetro e foi observado um decréscimo no *uptake* dos nódulos quando o diâmetro da lesão era menor que o dobro da resolução espacial do sistema (cerca de 7-8mm). Assim, a limitação da PET relacionada com a diminuição de sensibilidade em lesões menores que 1 cm, faz com que mais estudos sejam necessários para colmatar as inconsistências da *performance* da PET nestes casos (8).

A especificidade (cerca de 78%) é inferior à sensibilidade (cerca de 96%). Falsos positivos são principalmente causados por infeções, enquanto que o carcinoma bronquíolo-alveolar e tumores carcinoides são associados a elevada probabilidade de falsos negativos (19).

### 2.3. PET/CT com $^{18}\text{F}$ -FDG

Em pacientes com suspeitas de malignidades, tanto o prognóstico como a gestão da terapêutica dependem particularmente do estadiamento do tumor, que é mais preciso quando considerado todo o corpo. Assim, a PET é uma modalidade altamente sensível para descrever a distribuição espacial de biomarcadores emissores de positrões, indicativos de processos moleculares subjacentes a atividade metabólica tumoral, em todo o corpo (22).

O radiofármaco mais amplamente usado (em mais 95% dos procedimentos), o  $^{18}\text{F}$ Flúor-Fluorodeoxiglicose ( $^{18}\text{F}$ -FDG), é um análogo não fisiológico da glicose, que permite visualizar processos em que haja utilização da mesma, como no processo tumoral em que o consumo de glicose se encontra exacerbado. O  $^{18}\text{F}$ -FDG é captado por transporte ativo ou difusão facilitada e liga-se a proteínas transportadoras da glicose (especialmente a GLUT 1). Após ser captado pela célula, sofre ação da hexoquinase originando o composto  $^{18}\text{F}$ -FDG-6-fosfato. Como a glucose-6-fosfatase não reconhece o composto, para prosseguir com o ciclo da glicose, o  $^{18}\text{F}$ -FDG fica aprisionado na célula sem ser metabolizado (23).

A química flexível conseguida por vários radionuclídeos PET, incluindo o  $^{18}\text{F}$ -Flúor,  $^{11}\text{C}$ -Carbono,  $^{13}\text{N}$ -Azoto e  $^{15}\text{O}$ -Oxigénio, providencia potenciais investigações de múltiplos aspetos da biologia do tumor para além do consumo da glicose, incluindo proliferação celular, hipoxia, angiogénese e apoptose (18,24).

Uma das desvantagens do  $^{18}\text{F}$ -FDG, é que a utilização da glicose não é exclusivamente específica de tecidos malignos, alguns processos benignos podem estar associados a uma aumentada glicólise. Para além disso, a distribuição normal do *uptake* do  $^{18}\text{F}$ -FDG em alguns tecidos, como o intestino, trato urinário, músculos e gordura castanha, pode causar erros na interpretação (18).

#### 2.3.1. Procedimento do Estudo PET/CT com $^{18}\text{F}$ -FDG

##### *i. Anamnese*

O historial clínico e a requisição para a realização do estudo devem ser revistos de modo a assegurar que é incluída informação que justifica a necessidade médica do estudo, abrangendo pelo menos a suspeita de diagnóstico e questões para ser respondidas.

Deve ser feito um breve questionário com o doente e/ou família para auxiliar a clarificar o historial. Deve ser medido e anotado o peso e a altura do doente, para utilização posterior dos dados na quantificação. Especialmente o peso deve ser medido diretamente antes de cada estudo, uma vez que o peso corporal pode sofrer alterações ao longo do curso do desenvolvimento da doença.

Resultados de estudos imagiológicos anteriores devem estar disponíveis para revisão, como CT, Imagem por Ressonância Magnética (MRI) e estudos PET/CT com  $^{18}\text{F}$ -FDG prévios para posterior comparação de achados imagiológicos.

Uma avaliação global da toma de medicação, especialmente antidiabéticos, corticoides, fatores de crescimento e sedativos, deve ser considerada.

A realização de outros estudos no mesmo dia do PET/CT deve ser revista e anotada, nomeadamente se tiver sido utilizado algum agente de contraste intravenoso ou uma preparação específica nas 24-48h anteriores ao estudo.

## *ii. Instruções para os Doentes*

O  $^{18}\text{F}$ -FDG compete com a glicose pois a hexoquinase fosforila o FDG mas também a glicose para formar a glicose-6-fosfato. Se a célula não capta tanto FDG como seria suposto devido à presença da glicose, a quantificação será afetada. Por esta razão, a biodistribuição do  $^{18}\text{F}$ -FDG é afetada pelos níveis sanguíneos de glicose.

Assim, os pacientes não diabéticos devem fazer um jejum de pelo menos 4 horas antes do estudo, de modo a assegurar níveis basais de glicose e insulina (uma vez que a insulina é diretamente responsável pela captação de glicose em células não tumorais), que permitam a aquisição de imagens ótimas. Como seria de esperar, os pacientes diabéticos são uma preocupação a nível de preparação para o estudo. Existem várias opções para a marcação do estudo neste tipo de doentes, consoante o tipo de diabetes: (i) o estudo pode ser realizado ao final da manhã/ meio do dia, sendo que o doente pode tomar o pequeno-almoço no início da manhã e realizar a toma de insulina. Após este período deve cumprir as regras de jejum previamente referidas e a administração do radiofármaco só deve ocorrer pelo menos 4-6h após a toma da insulina e do início do jejum; (ii) o estudo pode ser realizado no início do dia, após o jejum noturno e a suspensão da toma de insulina desde a noite anterior, podendo retomar o regime de medicação normal e a alimentação imediatamente após o estudo; (iii) doentes em perfusão contínua de insulina, devem também realizar o estudo no início do dia, sendo desligada a bomba de perfusão pelo

menos 4 horas antes do estudo. Após o estudo, a bomba pode ser novamente ligada e o doente pode retomar a alimentação.

Os níveis de glicose no sangue têm de ser medidos previamente à administração do radiofármaco e encontrar-se abaixo de 200 mg/dL (25).

Uma vez que o  $^{18}\text{F}$ -FDG é maioritariamente excretado por via urinária, é recomendada uma boa hidratação (cerca de 1L de água) nas duas horas que antecedem o estudo e nas 24h após o mesmo.

É aconselhada ainda a restrição de exercício físico rigoroso pelo menos 6h antes e preferencialmente nas 24h que antecedem o estudo, para minimizar a captação do radiofármaco pelos músculos esqueléticos. Ainda, alguns autores recomendam uma dieta rica em proteínas e restrita em carboidratos, na última refeição antes do período de jejum para reduzir a captação fisiológica do miocárdio (25,26).

### iii. Administração do Radiofármaco

Segundo a *guideline* da *Society of Nuclear Medicine* (SNM), a atividade típica para a administração de  $^{18}\text{F}$ -FDG num adulto, varia num intervalo de 370 a 740 MBq (10 a 20 mCi) (27).

Por outro lado, segundo a *guideline* da *European Association of Nuclear Medicine* (EANM), a atividade a administrar depende do equipamento de aquisição de imagem, tempo por *field-of-view* (FOV) e peso do doente (25). A atividade mínima recomendada a administrar de  $^{18}\text{F}$ -FDG e tempo de aquisição devem ser combinados. Assim, pode ser decidido o uso de atividade mais elevada e reduzida duração do estudo, ou preferencialmente, tendo por base os princípios ALARA (*As Low As Reasonably Achievable*), reduzir a atividade e aumentar a duração do estudo. Esta *guideline* providencia duas recomendações para determinar a dose mínima de FDG a administrar em adultos, segundo uma relação linear e quadrática entre o tempo de aquisição por FOV, peso do doente e atividade de FDG recomendada - Tabela I. O esquema quadrático, resulta numa atividade administrada ligeiramente superior em doentes com peso superior aos 75 kg, compensando o baixo rácio sinal-ruído provocado pela excessiva atenuação, que ocorre quando é utilizada a aplicação linear (25).

**Tabela I-** Especificações para o cálculo da atividade mínima de  $^{18}\text{F}$ -FDG a administrar a um adulto (adaptado de (25))

Relação Linear	Relação Quadrática
<p>1. Para sistemas com FOV <i>overlap</i> <math>\leq 30\%</math>:</p> $\text{FDG (MBq)} = \frac{14 \text{ (MBq.min.bed-1.kg-1)} \times \text{peso do doente (kg)}}{\text{tempo por FOV (min.bed-1)}}$ <p>2. Para sistemas com FOV <i>overlap</i> <math>&gt; 30\%</math>:</p> $\text{FDG (MBq)} = \frac{7 \text{ (MBq.min.bed-1.kg-1)} \times \text{peso do doente (kg)}}{\text{tempo por FOV (min.bed-1)}}$	<p>1. Para sistemas com FOV <i>overlap</i> <math>\leq 30\%</math>:</p> $\text{FDG (MBq)} = \frac{1,050 \text{ (MBq.min.bed-1.kg-2)} \times (\text{peso do doente (kg)}/75)^2}{\text{tempo por FOV (min.bed-1)}}$ <p>2. Para sistemas com FOV <i>overlap</i> <math>&gt; 30\%</math>:</p> $\text{FDG (MBq)} = \frac{525 \text{ (MBq.min.bed-1.kg-2)} \times (\text{peso do doente (kg)}/75)^2}{\text{tempo por FOV (min.bed-1)}}$

A injeção é intravenosa e o sistema deve ser lavado com 20 a 30 mL de solução salina (NaCl 0,9%) (6).

O sistema de administração e/ou acesso intravenoso pode ser removido após administração do radiofármaco (a não ser que haja indicação para a possibilidade de injetar outro fármaco). A atividade residual no sistema de administração deve ser medida para o cálculo da atividade de FDG efetivamente administrada.

Durante a injeção do FDG e subsequente fase de *uptake*, o doente deve permanecer sentado ou deitado em silêncio e sem mastigar para minimizar o aumento de captação do  $^{18}\text{F}$ -FDG nos músculos da laringe ou faringe (especialmente em doentes com carcinoma da cabeça e pescoço).

É recomendado que o estudo se inicie 60 minutos após a injeção de  $^{18}\text{F}$ -FDG. Neste período o doente deve ser mantido quente para minimizar a acumulação de radiofármaco na gordura castanha (especialmente relevante no inverno ou se o quarto possuir ar-condicionado) (25).

#### iv. Protocolo de Aquisição PET/CT

Todos os objetos metálicos devem ser retirados antes do início do estudo e o doente deve ainda urinar antes do início da aquisição, para um maior conforto durante o estudo e para evitar irradiação desnecessária.

Geralmente, o doente deve ser posicionado em supino com os braços elevados e suportados acima da cabeça para evitar artefactos de endurecimento do feixe em regiões como o abdómen e pélvis, assim como artefactos causados pela truncagem do FOV.

A área total a analisar vai depender da indicação clínica, sendo que se devem obter imagens desde a base do crânio até às coxas para a maioria dos tipos de tumores (considerado estudo de corpo inteiro), mais precisamente desde a região medial da coxa

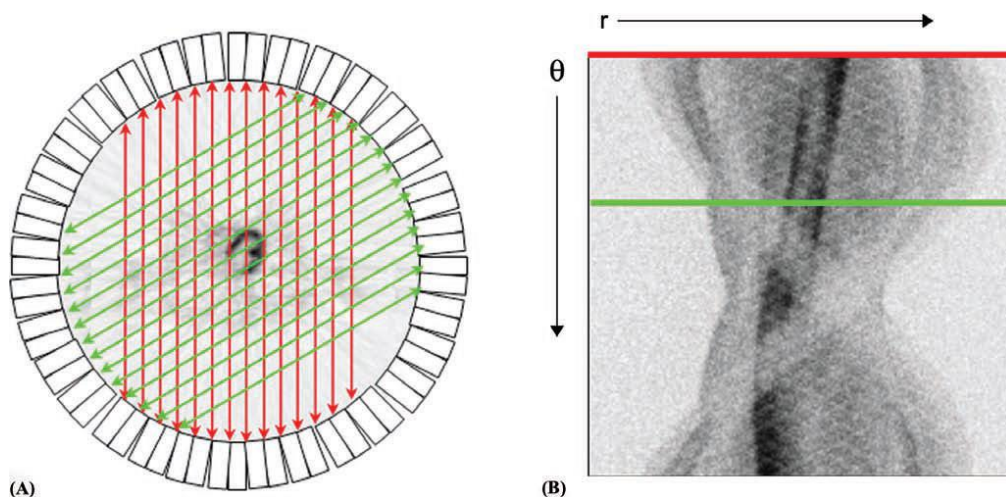
ao meato acústico externo (nesta direção, devido ao enchimento da bexiga ao longo do tempo) (6,25).

A aquisição CT é realizada antes da PET, sendo que a cama avança até à primeira *gantry* (CT) e é adquirido um topograma ou *scout* (cerca de 10 a 15 segundos) para definir o alcance axial do corpo e estabelecer os limites de aquisição. Posteriormente é realizada uma CT helicoidal que dura cerca de 1 minuto. Após o término da aquisição CT, a cama avança automaticamente até ao campo de visão PET. O número de posições do FOV a adquirir foi determinado automaticamente e previamente no topograma. Os dados são adquiridos durante um certo tempo por cada posição do FOV, geralmente entre 2 a 5 minutos (6).

## 2.4. Reconstrução de Imagens PET/CT

Os eventos de coincidência formam os dados em bruto que são utilizados para reconstruir as imagens PET. O equipamento PET adiciona e grava os eventos coincidentes provenientes das LOR em tempo real à medida que a aquisição está a decorrer. Estes dados (número de contagens para cada par de detetores) são normalmente rearranjados em estruturas de dados matriciais chamadas de Sinogramas, em que a cada linha corresponde o conjunto de dados obtidos em LOR paralelas - Figura 5.

Na aquisição em modo 2D, a informação é apenas medida em planos axiais, enquanto que no modo 3D são também considerados os planos oblíquos (8).



**Figura 5-** Exemplo das múltiplas projeções em diferentes ângulos respeitantes a um doente. (A) Orientação de duas projeções paralelas; (B) Sinograma, em que cada linha representa uma projeção a um ângulo diferente. As duas projeções assinaladas em (A) estão também destacadas em (B) (Adaptado de (8))



### 2.4.1. Sinogramas

Durante o estudo PET, os dados obtidos são o número de eventos de coincidência observados entre cada par de detetores. O sinograma, organiza estes dados em função do ângulo da LOR e traduz a distribuição de atividade no corpo do doente.

Cada linha do sinograma representa o número de contagens para um determinado ângulo, sendo que, tipicamente, a primeira linha corresponde às LOR's verticais. As linhas intermédias do sinograma correspondem às LOR's horizontais e a última linha corresponde às LOR's com uma angulação de quase 180° relativamente à vertical.

O processo de cálculo da distribuição da atividade no doente, em 3 dimensões a partir dos sinogramas inclui, correção de aleatoriedade, dispersões, atenuações, normalizações e tempo morto e é denominado de reconstrução. O resultado final é a imagem digital, em que o valor de cada *pixel* é proporcional à concentração da atividade no doente no local correspondente (28,29).

### 2.4.2. Correção de Atenuação das Imagens PET

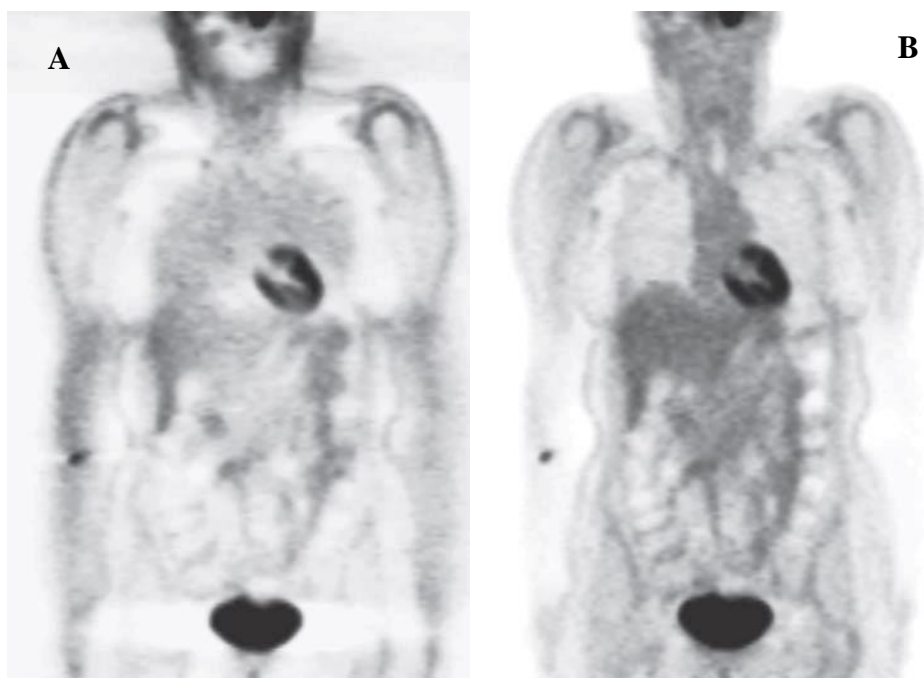
Durante o processo de aquisição de dados PET, a ocorrência de interações no doente, atenua os fótons emitidos, provoca uma variação da eficiência de deteção, para além de que, as coincidências aleatórias e dispersas são armazenadas juntamente com os eventos verdadeiros. Deste modo, é necessária a correção destes efeitos, de modo a obter imagens clinicamente úteis. A correção mais importante é a da atenuação, isto porque, fótons que encontram material mais denso no seu percurso a partir da aniquilação até aos detetores, têm maior probabilidade de ser absorvidos ou atenuados/dispersos (29).

O efeito mais óbvio da atenuação é a perda de contagens. O resultado é um aumento do ruído e quantificação imprecisa da distribuição da radioatividade.

Outro efeito da atenuação é introdução de não-uniformidades nas imagens reconstruídas. Por exemplo, a radiação emitida a partir do centro do corpo é mais provável de ser atenuada que a radiação emitida perto das bordas. O contorno externo do corpo irá artificialmente apresentar uma maior quantidade de radioatividade, porque a radiação emitida tangencialmente ao contorno externo do corpo não é atenuada (28).

Outro efeito menos observado verifica-se nos pulmões. Nas imagens que são reconstruídas sem correção da atenuação, tecidos menos densos (p.e. os pulmões), irão apresentar tons mais escuros que o tecido circundante mais denso (p.e. mediastino). Este

facto conduzirá a um artefacto - Figura 6. Assim, este fator pode ter repercussões tanto a nível visual da imagem como da imprecisa quantificação do *uptake* do radiofármaco (29).



**Figura 6-** Imagem PET de corpo inteiro: (A) sem correção de atenuação e (B) com correção de atenuação. Os artefactos provocados pela não realização da correção de atenuação incluem os pulmões e a pele a exibirem um maior *uptake* comparativamente ao músculo. Nestas imagens, regiões mais escuras representam uma maior captação de radiofármaco de acordo com a tabela de cores de inversão dos cinzentos. (adaptado de (29))

Nos equipamentos PET sem CT incorporado, as correções do efeito da atenuação podem ser estabelecidas para cada estudo através da medição das propriedades de atenuação dos tecidos ao longo de cada LOR. Isto pode ser conseguido através da incorporação das fontes de transmissão de radionuclídeos. Estas fontes são normalmente um emissor de positrões de tempo de semivida longo como o  $^{68}\text{Ge}$  ou  $^{137}\text{Cs}$ , colocadas externamente à *gantry* da PET. Através da rotação da fonte de transmissão em torno do doente, os fatores de atenuação podem ser calculados para cada LOR através da divisão do número de eventos de coincidência detetados com o doente em posição pelo número de contagens obtidas quando nada está no campo de visão (*Blank scan*).

O *Blank scan* poderia ser adquirido com uma elevada estatística e contagens quando o equipamento não está em uso clínico e por esta razão não aumentaria a duração dos estudos. No entanto, o estudo de transmissão necessário com o doente posicionado para o estudo, tem de ser adquirido com um tempo similar ao do estudo de emissão, para que a imagem obtida tenha um baixo ruído estatístico e assim possa ser mantida, após a correção, a qualidade estatística dos dados de emissão não corrigidos para atenuação.

Com o uso dos dados do CT para a correção da atenuação, foi efetivamente eliminada a necessidade do uso destas fontes de transmissão com radionuclídeos, uma vez, que os

dados de CT podem ser usados para compensar a atenuação fotónica. Apesar da técnica da CT implicar uma maior dose de radiação para o doente em comparação com as fontes de transmissão, a CT pode ser adquirida num menor tempo e os fatores de correção de atenuação produzidos apresentam um baixo ruído (8,29).

Uma vez que as imagens de CT são adquiridas utilizando raios-X com um espectro de energias entre 30 a 140 keV, estas imagens têm de ser transformadas (redimensionamento das unidades de *Hounsfield*) para refletir as diferentes propriedades de atenuação dos fótons de 511 keV usados na PET. Note-se que, a correção de atenuação elimina artefactos que são introduzidos pelos fótons atenuados e ajuda a recuperar a precisão quantitativa, mas não recupera a perda de qualidade estatística, consequência do baixo número de fótons detetados (8,13).

#### 2.4.3. Métodos de Reconstrução

Após o armazenamento dos dados PET em sinogramas e das correções de atenuação e outros efeitos (como o tempo morto, decaimento, eventos aleatórios e/ou dispersos) estarem completas, o próximo passo é a reconstrução de imagem, um passo matematicamente complexo. Os algoritmos de reconstrução de imagem podem ser divididos em analíticos e iterativos.

O método analítico mais amplamente utilizado é a Retroprojeção Filtrada (FPB), que consiste sumariamente em aplicar a Transformada de *Fourier* em todas as projeções angulares, aplicar um filtro rampa no domínio das frequências, aplicar a inversa da transformada e retroprojetar os dados filtrados para a matriz da imagem tendo em consideração a geometria de aquisição. Este método é simples de implementar e rápido de computar. No entanto, o filtro de rampa utilizado para melhorar a resolução espacial, também amplifica a componente de ruído, o que se torna crítico em baixas estatísticas de contagens. Na tentativa de compensar estes efeitos, utilizam-se filtros com diferentes graus de realce das altas frequências, que produzem imagens mais suaves com deterioração da resolução espacial (12,30).

Por outro lado, os algoritmos iterativos baseiam-se na ocorrência de repetidas estimativas para alcançar um resultado satisfatório. As projeções da estimativa atual são comparadas com os dados originais e o resultado da comparação é utilizado para modificar a estimativa corrente. As iterações continuam até que haja uma

correspondência ótima entre o sinograma calculado a partir da estimativa e o sinograma medido.

O modo como os *pixels* são atualizados a cada iteração e o critério de paragem do algoritmo (quando se considera que foi obtida a imagem que melhor representa a distribuição do radiofármaco no doente), são as características que distinguem os diferentes algoritmos de reconstrução iterativos (8).

A maior vantagem deste tipo de algoritmo, é a possibilidade de incorporar informação *à priori*, tal como componentes de ruído e atenuação para uma reconstrução mais precisa. É de notar que, quanto mais parâmetros forem adicionados, maior será o tempo de processamento.

Por outro lado, é necessário ter em conta que a principal desvantagem deste método, é que tanto a precisão quantitativa como a razão sinal-ruído (SNR) dependem do número de iterações. Enquanto que muitas iterações podem facilmente conduzir à amplificação de ruído e deterioração da imagem, muito poucas iterações diminuem a precisão da quantificação devido à não convergência total (30).

Os algoritmos iterativos mais amplamente utilizados em PET são o *Maximum-Likelihood Expectation Maximization* (ML-EM) e *Ordered-Subset Expectation Maximization* (OSEM).

A principal característica do ML-EM, é a atualização da imagem durante cada iteração através de fatores multiplicativos. Este método, requiere muitas iterações para que seja alcançado um resultado aceitável entre a estimativa e a imagem medida, exigindo um longo tempo de computação. Para colmatar este problema, surgiu o algoritmo OSEM, uma modificação do anterior, baseado num modelo de ruído preciso que usa as estatísticas de *Poisson* e tem em consideração modelos físicos como modelos de resolução, no qual os dados são agrupados em *subsets* em torno do objeto que vai ser adquirido, separados por um ângulo fixo. Esta característica, acelera o processo de computação, e em geral, o tempo de computação diminui com o aumento do número de *subsets* (9).

## **2.5. Métodos de Avaliação de Imagem**

### **2.5.1. Critérios de Interpretação das Imagens**

Em equipamentos integrados de PET/CT, usualmente, os *softwares* providenciam as imagens registadas e alinhadas. É possível a visualização da informação de PET, CT e as

imagens fundidas nos planos axiais, coronais e sagitais e ainda imagens de projeção de intensidade máxima, (MIP- *maximum intensity projection*) para visualização no modo cinemático 3D. As imagens PET com e sem correção de atenuação, devem estar disponíveis para revisão, para possível identificação de artefactos de movimento ou de objetos metálicos (25).

Um conhecimento prévio da distribuição fisiológica do radiofármaco, variantes normais, causas comuns benignas de captação do radiofármaco, e artefactos técnicos é essencial para uma interpretação visual precisa. As condições ou lesões benignas que podem ser associadas a acumulação de  $^{18}\text{F}$ -FDG, incluem hiperplasia, isquemia, tumores benignos ou inflamação (6).

Por outro lado, a distribuição normal do  $^{18}\text{F}$ -FDG e variantes fisiológicas incluem: uma captação intensa no cérebro (especialmente na substância cinzenta) e uma captação moderada e simétrica no tecido linfático da cabeça e pescoço. O miocárdio apresenta uma captação variável e moderada, assim como o fígado, baço e trato gastrointestinal. Pode haver alguma atividade que permaneça na corrente sanguínea. Em repouso, a captação pelos músculos esqueléticos é reduzida, bilateral e simétrica. Existe baixa captação pulmonar e tireoideia. A atividade ao nível da laringe só é evidenciada se o doente falar. Por último, existe atividade evidente ao nível do sistema urinário, consequente à via de eliminação do radiofármaco - Figura 7 (29,31,32).



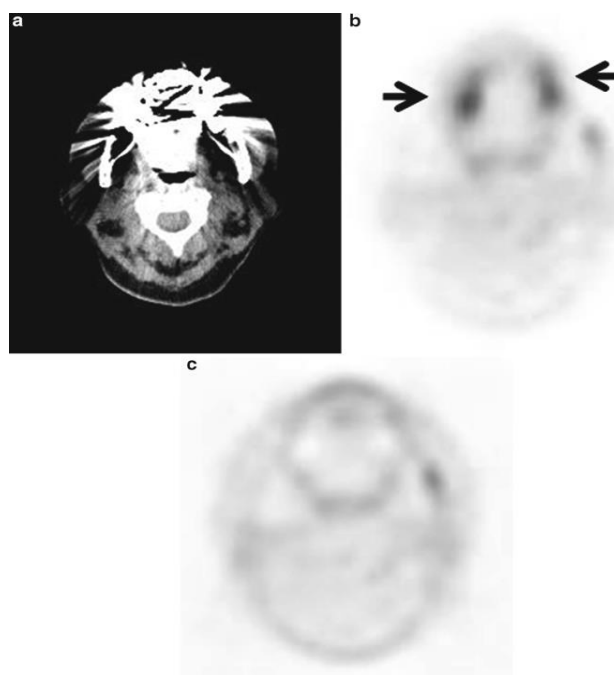
**Figura 7-** Estudo PET com  $^{18}\text{F}$ -FDG com distribuição normal (adaptado de (23))

### 2.5.2. Fontes de Erro e Artefactos nas Imagens

Existem várias fontes de erro e artefactos, que podem influenciar a interpretação das imagens.

Relativamente à injeção do radiofármaco, existem vários fatores a considerar. No caso de haver extravasão, pode haver imprecisões no cálculo do SUV. Se ocorrerem extravasões subcutâneas, o radiofármaco pode infiltrar nos canais linfáticos e ficar retido nos nódulos linfáticos locais, induzindo falsamente a ocorrência de metástases nos nódulos linfáticos. Assim, o radiofármaco deve ser administrado no lado oposto ao da lesão conhecida.

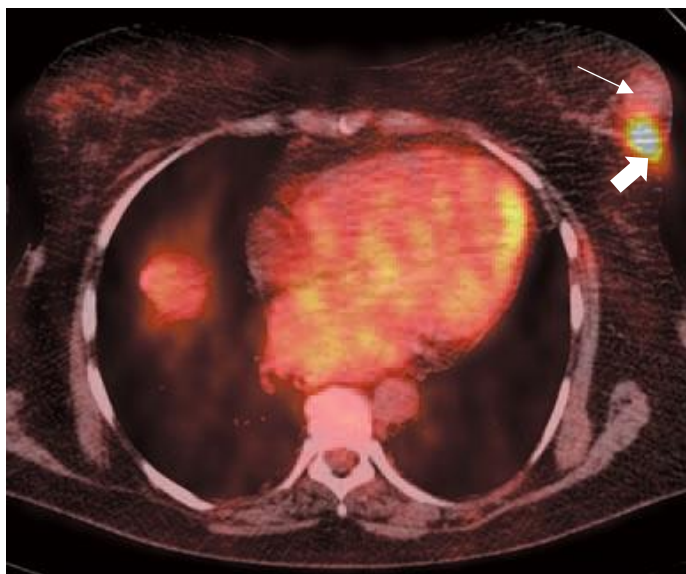
Quando as imagens de CT são utilizadas para correção de atenuação dos dados PET, objetos densos como implantes de próteses metálicas, *stents* metálicos, entre outros, podem causar artefactos de pontos quentes (*hot spots*) nas imagens PET, devido à elevada absorção fotónica (os chamados artefactos *streaking*). O aumento nos números de CT (unidades *Hounsfield*) levam a uma sobrestimação da atividade PET e consequentemente falsos positivos - Figura 8. O mesmo efeito ocorre com os agentes orais ou intravenosos, que por vezes são administrados para melhorar a qualidade das imagens CT. Este tipo de artefactos, podem ser reconhecidos com uma revisão das imagens sem correção de atenuação e comparação com as imagens com correção.



**Figura 8-** Implantes metálicos de alta densidade causam os artefactos *streaking* e elevados números CT na imagem CT. Os elevados números de CT são posteriormente mapeados para elevados coeficientes de atenuação na imagem PET, conduzindo a uma sobrestimação da concentração da atividade (setas). (adaptado de (31))

A contaminação urinária é por vezes observada nas imagens PET, sendo que esta pode ser facilmente reconhecida como artefacto, pois é uma atividade superficial na pele ou roupas, pelo que o uso de descontaminante nos locais de suspeita pode evitar erros.

Também a movimentação do doente pode degradar a qualidade de imagem PET. Para além disso, a movimentação respiratória durante os estudos, pode ser significativa na fusão das imagens, uma vez que, por exemplo, pode existir uma discrepância entre a posição do peito nas imagens de CT e nas imagens de PET - Figura 9.



**Figura 9-** Falha no registo numa lesão da mama. No estudo PET/CT é observada uma lesão na mama esquerda (seta superior). O uptake do FDG surge posterior à lesão (seta inferior) como consequência do desalinhamento entre a imagem PET e CT. (adaptado de (29))

Doenças benignas que apresentem um *uptake* significativo, podem falsear uma lesão maligna. Para além disso, locais comuns de atividade inflamatória como áreas cirúrgicas ou de radioterapia, podem ser visíveis até várias semanas após o tratamento. Todas estas questões devem ser tidas em consideração aquando da avaliação das imagens (31,32).

### 2.5.3. Quantificação em PET

Os vários métodos para análise dos dados PET, podem ser primordialmente classificados em três grandes grupos: (a) análise qualitativa ou avaliação visual; (b) análise semi-quantitativa que inclui o cálculo do SUV ou rácios de lesão/fundo; e (c) análise quantitativa absoluta.

Nos últimos anos, tem havido um crescente interesse no uso dos dados PET com  $^{18}\text{F}$ -FDG, na monitorização da resposta de tratamento em vários tumores, devido aos benefícios previamente explicados desta técnica em relação às modalidades de imagem

anatômica. Este facto, torna fundamental a utilização de métodos e abordagens para uma quantificação do tumor mais precisa.

Apesar de continuar a desempenhar um papel fulcral na interpretação de estudos PET, a avaliação visual não é suficiente, sendo desejável utilizar parâmetros de medição rigorosos, que eliminem a dependência do observador e da sua interpretação visual.

Deste modo, vários esforços foram feitos para definir uma técnica quantitativa e objetiva, que fosse prática para utilização rotineira, mas ao mesmo tempo razoavelmente precisa. A avaliação quantitativa absoluta, surgiu com base em modelos matemáticos compartimentais, que descrevem o comportamento dos radiofármacos em várias células e foram desenvolvidos para perceber a cinética de análogos da glicose, nomeadamente do FDG, que fez parte dos trabalhos pioneiros nesta área (33).

Estes modelos cinéticos, originam uma taxa metabólica quantitativa, que pode medir o metabolismo do FDG, assim como também produz taxas individuais de vários componentes do metabolismo da glicose, como o transporte ou a fosforilação.

O primeiro modelo cinético do FDG foi baseado no modelo tri-compartimental, em que o compartimento 1 (C1) representa a concentração arterial do FDG livre no plasma; o compartimento 2 (C2) representa a concentração extravascular de radiofármaco no tecido, que se encontra disponível para fosforilação; já o compartimento 3 (C3) representa a concentração de FDG que sofreu fosforilação pela hexoquinase - Figura 10 (31,34).

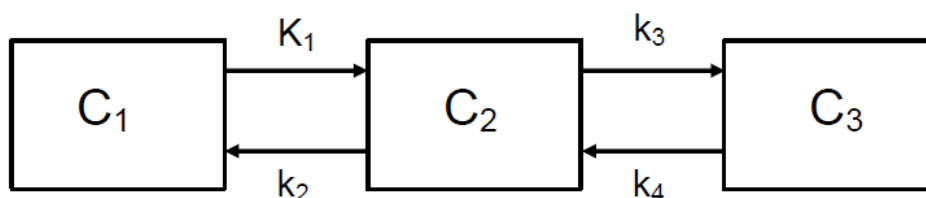


Figura 10- Modelo cinético do comportamento do FDG: modelo tri-compartimental. (adaptado de (33))

Os dados adquiridos no estudo dinâmico, são acoplados a recolhas de sangue e providenciam curvas atividade-tempo para um tumor ou órgão específico em estudo. Devido ao facto de esta ser uma técnica complexa, dispendiosa em termos de tempo e exigente tecnicamente, fez com que devido a questões práticas este método não fosse amplamente usado no dia-a-dia (33).

Na prática clínica, o método mais utilizado para a quantificação é o cálculo do SUV, uma medida semi-quantitativa do metabolismo da glicose. O SUV, é frequentemente utilizado como um parâmetro para caracterizar a malignidade ou benignidade das lesões e é definido como a concentração do radiofármaco nos tecidos, medida pelo equipamento



PET num determinado instante, dividida pela atividade injetada, normalizada para o peso do doente (ou para a superfície corporal ou para a massa corporal magra) e para o decaimento radioativo (6,29). A fórmula 1 expressa o cálculo mais comumente utilizado do SUV, que tem em consideração o peso corporal total e pode também ser designado por SUV<sub>weight</sub>,

$$SUV_{weight} = \frac{MActROI \left( \frac{mCi}{mL} \right)}{ActInj (mCi) \div Peso (g)} \times \frac{1}{FatorDecai}$$

**Fórmula 1**- Cálculo do SUV<sub>weight</sub>, em que MActROI é a concentração média de atividade numa determinada região de interesse (ROI), ActInj é a atividade injetada ao doente, Peso é a normalização para o peso do doente e FatorDecai é o fator de correção para o decaimento do <sup>18</sup>F-FDG (adaptado de (33)).

Como referência, se a dose fosse uniformemente distribuída e retida por todo o corpo, o valor do SUV seria 1 em todos os locais, independentemente da atividade injetada ou do peso corporal (29).

Para a medição do SUV, uma região de interesse (ROI) 3D é centralmente posicionada dentro do alvo (p.e. tumor) através do uso de um *software* de processamento de imagem. A radioatividade medida dentro da ROI é normalizada para a concentração média de atividade no corpo, estimada pela atividade injetada ao doente dividida pelo peso do doente.

Há duas formas mais comuns de reportar o valor de SUV: SUV médio ou máximo de todos os *voxels* dentro da ROI. O SUV médio incorpora informação a partir de múltiplos *voxels*, fazendo com que seja menos sensível a ruído da imagem. No entanto, o SUV médio medido irá depender nos *voxels* que são incluídos na média, sendo por isso sensível à definição da ROI e é suscetível a variação intra e interobservador. O SUV máximo é o *voxel* com o valor mais elevado dentro da ROI, sendo por isso menos dependente da definição da ROI e mais suscetível a ruído. Deve ser tido em consideração que se deve evitar incluir regiões de fundo de elevada atividade, como a bexiga. Atualmente, o SUV máximo é mais comumente utilizado por ser menos dependente do observador e mais reprodutível que o SUV médio (35).

Foi recentemente introduzido por alguns autores o SUV<sub>peak</sub>, que inclui um valor de SUV médio local num grupo de *voxels* em torno do *voxel* com maior atividade. O conceito é manter a reprodutibilidade do SUV<sub>max</sub> reduzindo a sua dependência do ruído. O uso do

SUV<sub>peak</sub> é semelhante à realização de uma suavização extra da imagem e posteriormente selecionar o valor máximo dos *pixels* suavizados (35).

No entanto, a avaliação semi-quantitativa através do cálculo dos SUV's é propensa a erros que podem ser devidos a fatores técnicos, físicos e biológicos.

De um modo sucinto, os **fatores biológicos** podem ser:

- Níveis de glicose no sangue: A glicose não radiomarcada compete com a captação do <sup>18</sup>F-FDG, pelo que quanto maior é a concentração de glicose no plasma, menor será o valor do SUV. Assim, o SUV é subestimado em presença de níveis elevados de glicose no sangue pelo que os valores aceitáveis para a realização de um estudo PET são entre 150-200 mg/dL (29).

Período de Distribuição do Radiofármaco: A captação do <sup>18</sup>F-FDG na maioria das lesões, aumenta rapidamente nas primeiras 2 horas após a administração, e lentamente após esse tempo. Por outro lado, nas lesões malignas verifica-se um aumento da captação de <sup>18</sup>F-FDG ao longo do tempo, permitindo a distinção das lesões benignas com maior especificidade. Assim, aquisições precoces tem por consequência baixos níveis de SUV's, enquanto que aquisições tardias providenciam valores elevados de SUV's. Deste modo, torna-se difícil comparar SUV's que sejam medidos em diferentes períodos de tempo após a injeção, pelo que, todos os esforços devem ser feitos para que a variação seja inferior a 10 minutos (29,34).

Alguns autores defendem que, a aquisição em dois pontos temporais (*dual-time-point imaging*) pode melhorar a precisão do cálculo, isto porque, o valor de SUV em lesões malignas pode aumentar ao longo do tempo, enquanto que a captação em lesões benignas normalmente diminui ou mantém-se estável. Este aumento na precisão, já foi mostrado em neoplasias torácicas e da cabeça e do pescoço, não tendo sido tão valorizada em lesões no abdómen (29).

- Movimentação do doente e movimentação involuntária respiratória ou dos órgãos: As imagens podem ser degradadas por movimentos involuntários (batimento cardíaco ou respiração) ou voluntários (movimentação entre as imagens de CT e PET). Se os movimentos são periódicos e com um curto período em comparação com o tempo de aquisição, estes manifestam-se com a perda de resolução espacial e consequentemente diminuição dos valores de SUV (36). Na tentativa de minimizar estes efeitos, em estudos de lesões do tórax ou abdómen superior, é importante que a aquisição do CT seja obtida consistentemente no final da expiração (35).

- Peso do Doente: O SUV tem uma forte correlação com o peso se calculado através do peso corporal. Doentes mais pesados normalmente têm uma maior percentagem de gordura corporal e esta é menos metabolicamente ativa (que se traduz numa menor captação de FDG) comparativamente com tecido muscular. Um doente magro com relativamente mais músculo terá provavelmente um menor valor de SUV numa determinada lesão pois o músculo compete pela captação de FDG tal como a lesão (35). Para reduzir a influência do peso no valor de SUV, existem fatores de correção através do cálculo da massa corporal magra ( $SUV_{lbm}$ ) ou do cálculo da área de superfície corporal ( $SUV_{bsa}$ ) (29). A massa corporal magra pode ser estimada a partir da altura do doente (35). Tanto o  $SUV_{bsa}$  como o  $SUV_{lbm}$  são menos sensíveis ao peso do doente que o  $SUV_{weight}$  apenas baseado no peso corporal, cujo cálculo foi supramencionado na fórmula 1. O  $SUV_{lbm}$  é mais próximo em média ao valor do  $SUV_{weight}$  do que o  $SUV_{bsa}$ . No entanto, o  $SUV_{lbm}$  pode obter resultados inconsistentes, uma vez que ainda não existe uma fórmula *standard* para o cálculo da massa corporal magra (35).

- Infeção/Inflamação ou Quimioterapia: Em casos de infeção/inflamação há um aumento da captação do radiofármaco, que conduz a valores de SUV sobrestimados. Também no caso de o doente ter realizado quimioterapia, a função renal pode estar comprometida, fazendo com que a excreção do radiofármaco seja mais lenta e consequentemente o valor do SUV pode ser falsamente mais elevado (12).

Em relação aos **fatores físicos/ técnicos**, temos de ter em conta:

- Parâmetros de Reconstrução de Imagem: Tanto os parâmetros de reconstrução como os métodos de correção de atenuação podem afetar os valores de SUV. Por exemplo, o valor de SUV aumenta com o aumento do número de iterações. Por outro lado, o método de correção de atenuação pode também ter influência, tanto por erros associados à conversão de valores de atenuação de CT para valores de aniquilação de positrões de 511keV, como por erros devidos a artefactos introduzidos devido a um desalinhamento no registo (29).

- Parâmetros de Aquisição: Fatores como coincidências dispersas ou aleatórias, tempo morto do sistema, eficiência do detetor, resolução do sistema, afetam os valores do SUV. No caso de o rácio sinal-ruído ser baixo, o valor de SUV não será preciso.

A resolução da imagem afeta a medição do SUV num objeto pequeno devido ao efeito do volume parcial (geralmente ocorre em lesões menores que 2-3 vezes a largura a meia

altura (FWHM)). Quando o *voxel* representa a radioatividade de um volume maior que a dimensão dos *voxels*, a radiotividade de uma muito pequena região vai ser medida numa coleção dos *voxels* vizinhos. Assim, uma pequena fonte será traduzida na imagem final como uma fonte maior, mas menos intensa. Isto pode causar a subestimação do valor de SUV devido a este efeito especialmente em fontes pequenas (29,36).

- Uso de Agentes de Contraste: A administração de produtos de contraste e a sua elevada concentração sérica, pode provocar artefactos nas imagens PET, uma vez que pode falsear uma acumulação de radiofármaco em determinadas regiões sobrestimando o valor do SUV (32).

- Delineação de ROI's: O valor de SUV obtido, é altamente dependente do tipo e tamanho da ROI que é delineada. Assim, é importante *standardizar* o método de definição da ROI dentro da mesma instituição (29).

- Calibração do Equipamento PET e do calibrador de doses: Para que sejam obtidos os valores de SUV, é necessário que, depois de concluída a reconstrução seja estimado o valor de calibração do equipamento, para permitir a correção dos valores de atividade obtidos e, posteriormente os valores de SUV. Se houver problemas na calibração, quer da PET, quer do calibrador de doses, pode conduzir a erros sistemáticos no cálculo do SUV (29).

- Atividade residual na seringa: Quanto maior for a atividade residual na seringa, menor a quantidade de radiofármaco que foi injetada, pelo que haverá menor captação do radiofármaco e consequentemente, o valor de SUV será subestimado (34).

- Extravasão do Radiofármaco: Se ocorrer extravasão do radiofármaco, haverá uma menor quantidade de radiofármaco a distribuir-se pelo corpo e consequentemente haverá uma subestimação do SUV (34).

- Erros na Correção do Decaimento: Se o valor da atividade administrada não for corretamente corrigido para o período em que as imagens forem adquiridas, o valor de SUV calculado não será correto. A título de exemplo, 1 hora após a administração de  $^{18}\text{F}$ -FDG, cerca de 30% da atividade injetada decaiu. Isto significaria, que o SUV estimado sem correção de decaimento do tumor, seria 1.5 vezes superior ao valor real do SUV (34). Se os relógios do calibrador de doses e do equipamento PET não estiverem sincronizados, o cálculo de tempo de decaimento será incorreto, introduzindo um erro no cálculo do SUV (35).

De um modo geral, é importante perceber que a análise dos SUV's não deve ser o único critério usado para a interpretação das imagens, mas também devem ser tidos em conta a captação visual, o tamanho relativo da lesão em relação à captação, o padrão de captação e o historial clínico.

Uma vez que, este método de quantificação é necessário para uma avaliação da resposta à terapia, é crucial que os protocolos de aquisição e reconstrução das imagens PET, assim como o método de cálculo do SUV, sejam mantidos entre exames.



## Capítulo 3 – Instituição Acolhedora e equipamento

---

O presente capítulo pretende dar a conhecer o local e o equipamento PET/CT onde se realizou o estudo experimental.

### 3.1. Unidade de Medicina Nuclear e Molecular

A unidade de Medicina Nuclear e Molecular (MNIM) da LMCR é constituída por uma equipa multidisciplinar composta por: Clínicos de Medicina Nuclear, Cardiologistas, Técnicos de Medicina Nuclear, Técnicos de Cardiopneumologia, Enfermeiros e Auxiliares.

Especificando o *workflow* na Unidade de MNIM, este apresenta duas vertentes, MN Convencional e MN Positrónica, distintas separadas fisicamente para que não haja cruzamento dos doentes injetados com radiofármacos de energias diferentes e seja evitada uma exposição à radiação adicional.

A separação dos espaços começa na receção (que estará futuramente em funcionamento) contígua à sala de espera para doentes não injetados, com uma zona reservada para doentes acamados.

Na vertente da MN convencional, quando o doente é chamado por um Auxiliar, é encaminhado para a sala de administração dos radiofármacos, onde é explicado todo o procedimento do exame e é feito um questionário para que seja obtida uma adequada anamnese do doente. Esta sala tem ligação à Radiofarmácia através de Escotilhas de Transferência (“*Transfer Hatches*”) para passagem das doses radioativas e para que possa ser evitada exposição desnecessária, tanto para doentes como para os profissionais.

Por outro lado, para os estudos de PET/CT, os doentes são encaminhados para uns quartos que apresentam divisórias revestidas por chumbo (dois dispõem de cadeirões e os outros dois de camas), para que sejam evitadas exposições desnecessárias e para que os doentes estejam em repouso total (sem conversar ou deslocar-se e não haja acumulação do radiofármaco nos músculos). É neste local que é feito o inquérito ao doente e é administrado o radiofármaco. Nestes quartos são disponibilizados ainda cacifos onde os doentes podem colocar os seus pertences e botões de emergência para que possam chamar os profissionais no caso de precisarem de algo. Após o tempo de espera entre a

administração e aquisição, os doentes são encaminhados para a sala onde se encontra o equipamento para a realização das imagens.

A Radiofarmácia possui uma câmara de fluxo laminar que permite a preparação dos radiofármacos para as duas áreas e que possui Escotilhas de Transferência (“*Transfer Hatches*”) para ambas as salas onde são injetados os radiofármacos. Apresenta ainda uma divisória destinada à descontaminação dos profissionais.

Existe ainda uma sala destinada à realização de provas de esforço, dois vestiários, WC destinado aos doentes injetados, salas técnicas para armazenamento de materiais, sala de sujos e despejos, espaço para armazenamento de materiais radioativos para decaimento, sala de controlo (que serve tanto a SPECT como a PET/CT), gabinetes médicos, sala de pessoal e WC para funcionários. O WC para doentes não injetados encontra-se no corredor principal, localizado relativamente perto da sala de espera dos doentes não injetados.

Uma característica a salientar deste serviço é o fluxo unidirecional do doente com uma saída direta para o exterior para que não haja contacto dos doentes injetados com as restantes instalações da clínica e sejam minimizadas exposições desnecessárias. É importante por isso realçar que neste serviço é feita uma correta separação das zonas “quentes” e “frias”.

### **3.2. Equipamento PET/CT *Discovery IQ 4R***

Na aquisição de imagens médicas, é essencial que seja obtida uma excelente qualidade de imagem assim como uma quantificação consistente e precisa. Não podemos priorizar um fator em relação ao outro, isto porque é essencial obter uma informação, o mais completa possível.

Uma das mais recentes inovações da *GE Healthcare*, o *PET/CT Discovery IQ 4R* - Figura 11, modelo instalado na *Lenitudes Medical Center & Research* é mais sensível à deteção de lesões de pequenas dimensões e providencia medições de SUV's mais consistentes. Este equipamento tornou-se assim uma ferramenta essencial para a prestação de cuidados de saúde mais personalizados, tanto na deteção de patologias como na avaliação do tratamento mais adequado. (37).





**Figura 11-** Discovery IQ 4R (38)

### 3.2.1. Detetor *Light Burst*

Desde a introdução dos equipamentos híbridos PET/CT e especialmente com a última geração de tomógrafos, a maioria dos fabricantes optou por incluir os detetores de elevada resolução temporal, baseados nos cristais LSO e LYSO (referidos previamente na secção 2.1.2). No entanto, a *GE Healthcare* manteve os detetores baseados nos cristais de BGO optando por uma elevada sensibilidade num detetor com um menor preço (39)

O novo sistema de deteção disponível na LMCR, possui cristais BGO de 6.3 mm x 6.3 mm x 30 mm e quatro anéis de detetores (podendo ser realizado um *upgrade* até cinco anéis), que permitem uma obtenção de imagens PET com uma taxa de contagens mais elevada e consequentemente uma maior sensibilidade. Este sistema consegue mais do que aumentar a nitidez da imagem, permite ainda, diminuir o tempo de aquisição e ajuda a reduzir a dose de exposição para o doente, conseguindo estudos com metade do tempo e da dose.

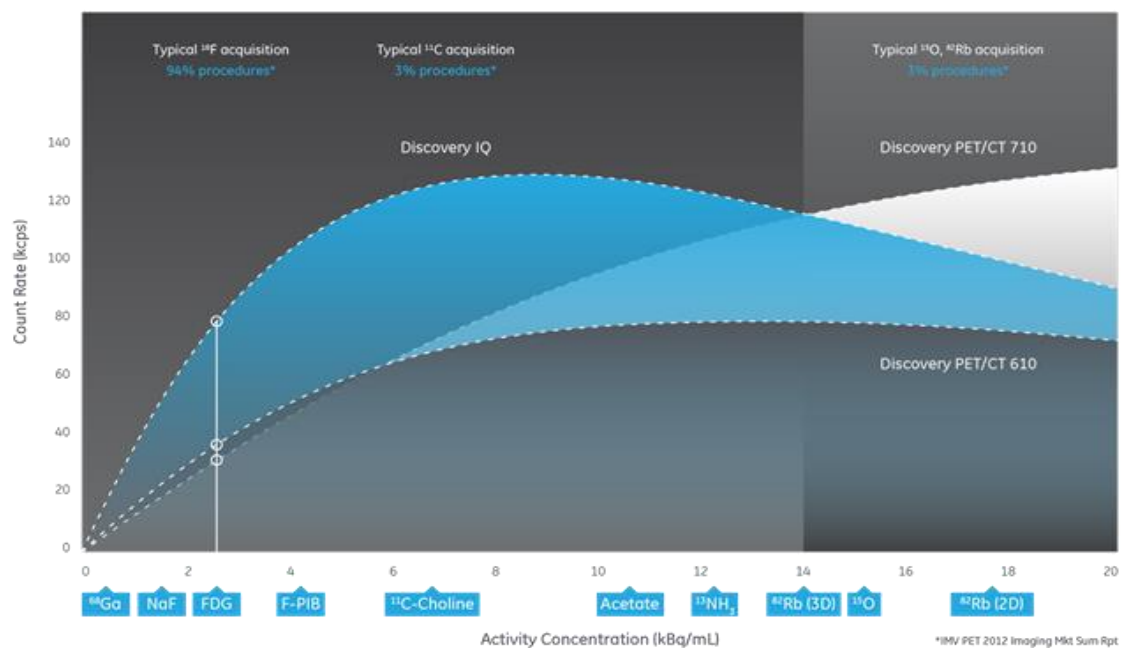
Estas vantagens são alcançadas essencialmente devido a quatro fatores:

- 1) Grande campo de visão axial (FOV físico axial e transaxial de 26 cm e 70 cm respetivamente) (39) , conseguindo estudos com cerca de um terço do tempo de aquisição, com o menor número possível de FOV's e imagens livres de movimento (por exemplo, estudo completo a nível torácico em menos de 4 minutos) - Figura 12;



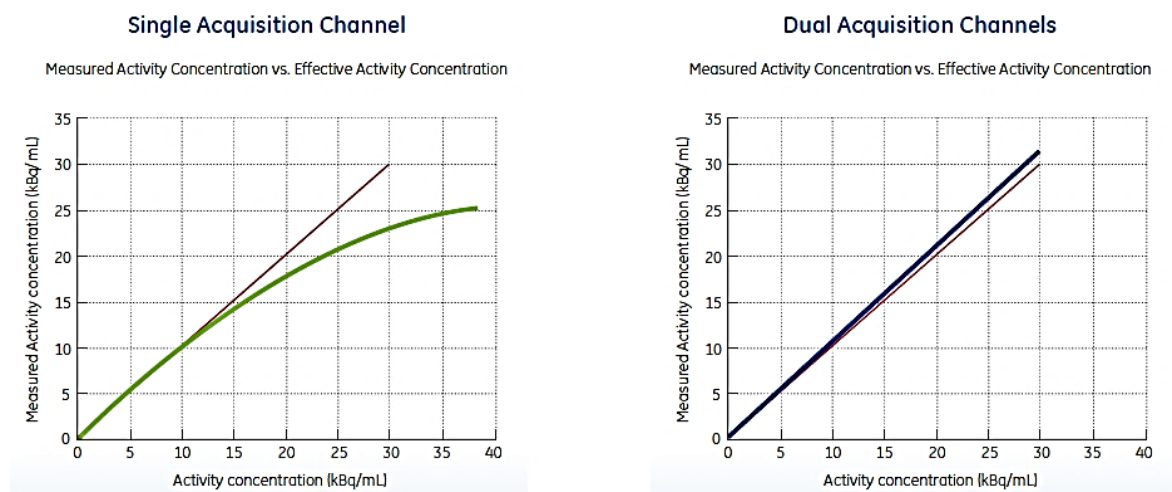
**Figura 12-** Detectores *Light Burst* (37)

2) Maior Taxa de Contagem de Ruído Equivalente (NECR – *Noise Equivalent Count Rate*) clínico da indústria para o  $^{18}\text{F}$ Flúor, otimizando procedimentos em 94% dos casos e maior NECR tanto para elevadas como para baixas taxas de contagens para radioisótopos como  $^{68}\text{Ga}$ lício,  $^{11}\text{C}$ Carbono e  $^{82}\text{Rb}$ rubídio. O gráfico contemplado na Figura 13, compara o valor de NECR obtido com diferentes radionuclídeos (RN) em 3 equipamentos PET-CT *Discovery*. Como é possível perceber através da análise do gráfico, com o *Discovery IQ* e  $^{18}\text{F}$ -FDG com uma concentração de atividade de 2.4 kBq/mL é possível obter valores de NECR superiores a 75 kcps.



**Figura 13-** Taxas de Contagens para diferentes RN com diferentes equipamentos: Discovery IQ VS Discovery 710 VS Discovery 610 (37)

3) Canais de aquisição duplos, que fornecem uma precisão quantitativa acima de  $\pm 3,5\%$  a 22 kBq/mL, tanto para taxas de contagens de radioisótopos baixas como elevadas, com uma recuperação de contagens no pico de até 20%, uma vez que, permite a recolha de eventos pelo segundo canal durante o tempo morto. Na Figura 14 é possível observar os gráficos que relacionam a concentração radioativa medida e a concentração radioativa efetiva. É possível perceber que nos canais de aquisição dupla, a elevadas taxas de contagem a quantificação mantém-se precisa, ao contrário do que acontece na aquisição de canal único, em que a elevadas taxas de contagens a quantificação é afetada por fatores como o tempo morto e eventos aleatórios.



**Figura 14-** Canal de Aquisição Único VS Canal de Aquisição Duplo (1)

4) Segundo a *National Electrical Manufacturers Association* (NEMA), é o equipamento com mais elevada sensibilidade (relação entre o número de coincidências verdadeiras registadas e a atividade real da fonte emissora de positrões) na indústria, com valores acima de 22 cps/kBq (quanto maior a sensibilidade, maior será a estatística de contagens) e com aquisições mais rápidas e menores doses. Apresenta ainda uma excelente detetabilidade de pequenas lesões (1).

### 3.2.2. Design

O anel de detetores PET escalável é desenhado para otimizar a *performance* clínica, fornecendo os melhores resultados para os doentes. A plataforma versátil, providencia soluções para todos os ambientes e instalações clínicas e devido ao fato de poder ser sujeita a *upgrades*, fazendo com que seja possível ajustar o crescimento dos serviços

consoantes as necessidades de mudança do departamento, salvaguardando o investimento.

### 3.2.3. Tomografia Computorizada: CT- Optima CT540

A Tomografia Computorizada, que fornece a informação anatómica é uma *Optima CT540* de 3ª geração, que oferece uma excelente gestão de sinal e qualidade de imagem, mesmo em áreas com baixo sinal e permite uma cobertura longitudinal por rotação de até 20 mm para exames curtos e em apneia (40).

Algumas características do sistema incluem: uma nova *gantry* com 16 linhas de aquisição CT e 24 linhas de detetores; velocidades de rotação variáveis e opcionais de (0,5, 0,6, 0,7, 0,8, 0,9, 1,0, 2,0, 3,0 e 4,0 segundos); aquisições helicoidais com velocidades de mesa rápidas (no máximo 120 segundos); cobertura rápida e reduzido atraso no arrefecimento do tubo; compatibilidade electromagnética e tubo *Performix Ultra*.

Os detetores estão segmentados em células na dimensão Z, fazendo com que seja possível obter uma colimação do feixe de raio-X pós-paciente. Este fator faz com que não exista um colimador físico pós-paciente como acontece com outros sistemas CT, pois a segmentação do detetor em células assume aquele efeito (40).

O sistema *Image Quality Enhance* (IQE) permite a utilização de velocidades de rotação de 0,5 segundos, com *pitches* elevados (1,75), e qualidade de imagem equivalente a um CT de 50 cortes.

Com a tecnologia de reconstrução *Adaptive Statistical Iterative Reconstruction* (ASIR), este equipamento fornece não só estudos com baixa dose e aquisição rápida, como também uma excelente qualidade de imagem (37).

### 3.2.4. Algoritmo de Reconstrução Iterativo de Imagens em PET: Q.Clear

A crescente utilização do estudo PET na monitorização do tratamento, especialmente na avaliação da resposta precoce do doente à terapia, fez com que houvesse uma maior necessidade na obtenção de informação quantitativa sobre os valores de captação das lesões. Isto porque, os estudos PET são obtidos no início do tratamento para avaliar a resposta do tumor. No caso de haver uma resposta precoce detetada no estudo PET é possível prever que está a ocorrer uma resposta à terapia. Caso contrário é necessário

considerar uma terapia alternativa. Esta resposta precoce à terapia, nem sempre é traduzida por uma diferença visual evidente e é aqui que a quantificação, como o cálculo de SUV desempenha um papel importante. Estudos clínicos indicam que a maioria dos tumores que apresentam uma resposta à terapia apresentam entre 20-40% de diminuição do valor de SUV no início do tratamento (35,41).

Este interesse crucial na obtenção quantitativa criou uma necessidade de aperfeiçoar os algoritmos de reconstrução para obter estimativas dos valores de quantificação mais precisas. Inicialmente, os avanços foram a nível de correções do modelo do sistema, nomeadamente ao nível de coincidências dispersas ou aleatórias assim como de correções de movimentos, incluindo a introdução da função de resposta pontual (PSF- *Point Spread Function*).

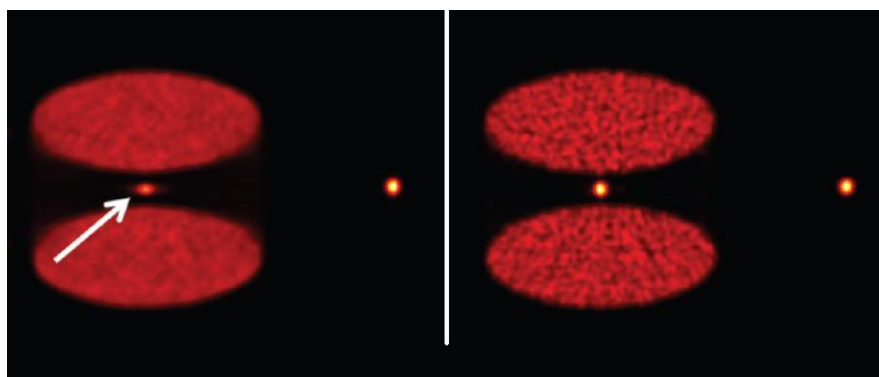
As técnicas de reconstrução iterativas são geralmente preferidas aos métodos analíticos, como a FPB, porque aumentam significativamente o rácio sinal-ruído. O algoritmo iterativo mais usado em reconstrução PET é o OSEM, uma variante acelerada do algoritmo ML-EM, que modela de forma precisa a física subjacente ao PET e gera imagens mais rapidamente que no ML-EM através da convergência acelerada por meio de subconjuntos (3).

O objetivo do ML-EM é determinar a imagem do objeto que, com a maior verosimilhança, iria produzir os dados adquiridos. Assim, a cada iteração, o algoritmo ML-EM permite obter uma imagem que, não sendo correspondente ao máximo da função, gera, através da projeção (procedimento que simula o sistema e permite calcular o conjunto de dados que uma dada distribuição do isótopo iria produzir no equipamento), um conjunto de dados mais próximos dos dados adquiridos, aumentando a verosimilhança. A convergência atinge-se quando já não há modificação substancial da imagem entre iterações, obtendo-se a imagem *Maximum-Likelihood* (ML). O OSEM acelera a convergência do ML, pois efetua atualizações baseadas apenas numa parte dos dados, que faz com que seja atingida a convergência em menor tempo.

Devido ao baixo volume de informação (número de contagens) numa aquisição PET convencional, as reconstruções com o uso do ML-EM ou OSEM apresentam um ruído significativo quando atingem a convergência total (3).

Este efeito é demonstrado com uma simples simulação na Figura 15. Dois pequenos objetos do mesmo tamanho e nível de atividade são simulados, com um dos pequenos objetos colocado entre dois objetos elípticos com distribuição uniforme de atividade. As imagens reconstruídas são apresentadas, com o uso do algoritmo OSEM com 2 e 25

iterações. Na imagem de total convergência com 25 iterações é demonstrada melhoria de contraste e redução significativa de distorções espaciais, mas é também introduzido ruído excessivo (3).



**Figura 15-** Simulação em Fantoma para demonstrar os efeitos da convergência. A imagem à esquerda é reconstruída com 2 iterações do algoritmo OSEM; a imagem à direita com 25 iterações (adaptado de (3))

No equipamento *PET/CT Discovery IQ 4R*, o algoritmo convencional iterativo aplicado designa-se VUE POINT HD. Trata-se de um algoritmo similar ao OSEM, fazendo iterações baseadas num subconjunto dos dados e realizando uma convergência parcial. Neste algoritmo, é aplicada uma reconstrução iterativa tri-dimensional e existe conhecimento da localização espacial dos *pixels* da imagem e do posicionamento físico dos detetores, fazendo com que haja uma melhoria na resolução radial assim como na modelação estatística dos dados. Seguidamente, é também aplicado o algoritmo *Sharp IR*, que incorpora a informação da resposta do detetor PET no algoritmo de reconstrução 3D, para que seja alcançado um contraste visual e uma resolução de excelência, assim como uma quantificação mais precisa (42,43).

O novo método de reconstrução iterativo *Q.Clear*, disponível no equipamento PET-CT *Discovery IQ 4R*, inclui no modelo do sistema a função de resposta pontual e controla o ruído através da utilização de um termo de penalização. Apesar de os algoritmos de penalização existirem desde 1987, a sua utilização clínica tem sido bastante limitada. Isto porque, para além dos custos computacionais e da complexidade do *design*, não foi ainda totalmente demonstrado que os algoritmos de penalização providenciem uma melhoria na precisão de quantificação em relação ao OSEM, sem haver um compromisso da qualidade visual da imagem clinicamente aceitável.

O *Q.Clear* é um algoritmo *Bayesiano* de verosimilhança, que incorpora um termo adicional à função objetivo utilizada no algoritmo ML-EM. Este termo aumenta à medida que o ruído aumenta, reduzindo a função objetivo. Este fator faz com que o algoritmo

seja orientado para imagens com menos ruído, fazendo que o mesmo possa atingir a convergência total sem os efeitos de ruído excessivos que ocorrem com o ML-EM e OSEM.

O algoritmo recorre a um termo de penalização de diferença relativa (*Relative Difference Penalty- RDP*), que tem como vantagem o controlo de ruído dependente da atividade. O termo de penalização depende da diferença entre os *voxels* vizinhos e também da sua soma, tal como pode ser observado na fórmula 2 (3).

$$R(\underline{x}) \equiv \sum_{j=1}^{n_v} \sum_{k \in N_j} w_j w_k \frac{(x_j - x_k)^2}{(x_j + x_k) + \gamma |x_j - x_k|}$$

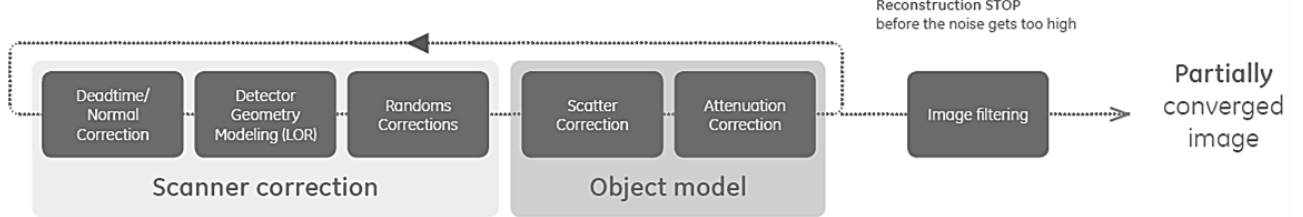
**Fórmula 2-** Penalização de diferença relativa, em que  $w_j$  e  $w_k$  são pesos relativos para diferentes componentes da função e  $\gamma$  é um parâmetro ajustável que controla a preservação dos contornos. No numerador podemos observar a diferença entre os *voxels* vizinhos e em denominador a sua soma (adaptado de (3)).

Na função objetivo, o termo de penalização é multiplicado por um fator  $\beta$  (de penalização) que determina a sua força relativa em relação à estatística dos dados.

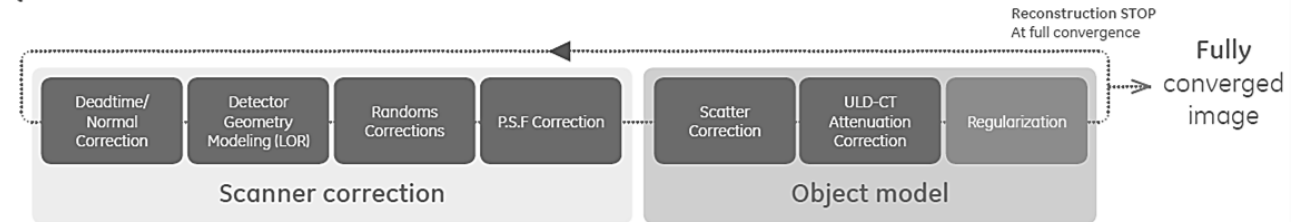
Esta penalização foi concebida de modo a que, os contornos da imagem sejam preservados, impondo uma maior suavização em regiões de baixa atividade e uma menor suavização em regiões de elevada atividade, providenciando regiões de fundo frias mais suavizadas e rácios de sinal-ruído de lesões quentes melhorados, resultando numa qualidade de imagem superior.

Assim, como o ruído da imagem é controlado dentro de cada iteração do algoritmo como parte da regularização, deixam de ser necessários filtros no pós-processamento (3) - Figura 16.

#### Conventional Iterative Reconstruction



#### Q.Clear



**Figura 16-** Reconstrução Iterativa convencional VS Q.Clear (adaptado de (3))

Uma otimização do algoritmo *Q.Clear* é a utilização de *Block Sequential Regularized Expectation Maximization* (BSREM), que permite uma convergência efetiva de todos os *voxels* da imagem, alcançando assim valores de SUV mais precisos.

Este aspeto apresenta-se como uma vantagem em relação ao algoritmo OSEM, isto porque, normalmente esse algoritmo não permite atingir a convergência total uma vez que o ruído na imagem aumenta a cada iteração. Para compensar este facto, o algoritmo geralmente termina após um número pré-determinado de iterações, tipicamente de 2 a 4, resultando numa imagem parcialmente convergente. Uma vez que, o contraste das imagens PET depende das taxas de convergência do OSEM, uma imagem parcialmente convergente pode produzir viés, que teria impacto direto na quantificação da lesão.

Com o intuito de comprovar que a total convergência atingida com o uso do algoritmo *Q.Clear* não comprometia a qualidade de imagem, foram realizados vários estudos pela *GE Healthcare* (fabricante), nomeadamente com o uso de fantasmas (3).

Num dos testes realizados, foi utilizado o Fantoma *NEMA IEC (Data Spectrum, Durham, NC)*, que foi preenchido com  $^{18}\text{F}$ -FDG e as imagens foram adquiridas num equipamento *Discovery PET/CT 610* e *Discovery PET/CT 710*. As imagens foram reconstruídas com o OSEM e *Q.Clear*, sendo que no primeiro algoritmo as imagens foram filtradas com um filtro transaxial de *Gauss* de 6,4 mm e um filtro axial ponderado (1:6:1) para minimizar o ruído; enquanto que no segundo algoritmo, as imagens foram reconstruídas com um fator  $\beta$  de 350 e sem aplicação de filtros após a reconstrução.

Na Figura 17, estão demonstradas as imagens obtidas nesse estudo com o algoritmo OSEM com 2 e 25 iterações e com o algoritmo *Q.Clear*. Na imagem OSEM de 25 iterações é notável a melhoria de contraste em relação à imagem com apenas 2 iterações, no entanto, existe também um aumento significativo de ruído na imagem. Já a imagem *Q.Clear*, mostra uma melhoria em até 2 vezes na precisão da quantificação PET (SUVmédio) e qualidade de imagem PET (SNR) em relação ao método OSEM, tanto no equipamento *Discovery PET/CT 610* como no *Discovery PET/CT 710* (3).



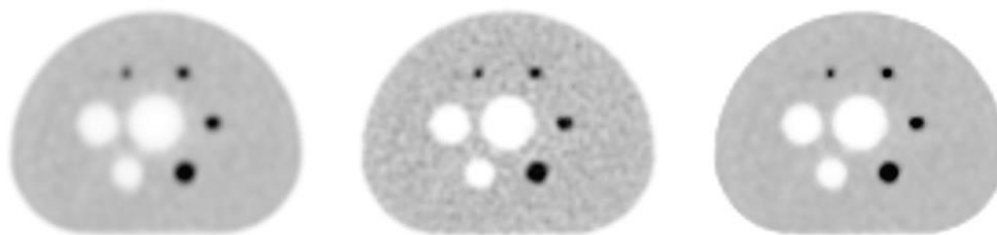


Figura 17- Imagens do Fantoma *NEMA* adquiridas com o *Discovery PET/CT 710*. A imagem da esquerda corresponde à reconstruída com OSEM e 2 iterações; a do meio com OSEM e 25 iterações e a imagem da direita reconstruída com *Q.Clear* (adaptado de (3))

Deste modo, tem sido demonstrado que o método *Q.Clear* oferece uma melhoria significativa na razão sinal-ruído em estudos clínicos, comparativamente com o OSEM, particularmente em lesões com menor *uptake* (44).

### 3.2.5. Ferramentas da *PET/CT Discovery IQ 4R* para otimizar a Quantificação

Para que a quantificação em PET seja eficaz e precisa, os clínicos necessitam de medições de SUV consistentes entre o estudo *baseline* do doente e os exames subsequentes de *follow-up* que tenham sido adquiridos num mesmo equipamento. Podem ocorrer variações através do fluxo de trabalho PET, em áreas como a gestão de parâmetros quantitativos críticos relacionados com doente, algoritmos de reconstrução, *performance* do equipamento, entre outros. O controlo destas variáveis pode aumentar a precisão e a confiança de que a alteração dos valores de SUV está relacionada com fatores clínicos.

A *GE* desenvolveu a tecnologia *Q. Suite* para melhorar a consistência em várias áreas como o controlo de qualidade, fluxo de trabalho do equipamento, correção de movimento, algoritmos de reconstrução e aplicações de análise e relatórios.

Uma das funcionalidades é a obtenção de uma taxa de contagens independente da *performance* de aquisição (*Count-Rate Independent Performance*), sendo garantida uma quantificação consistente independentemente do radiofármaco, modo de aquisição e tamanho do doente.

Uma característica que pode afetar a *performance* do equipamento e provocar desalinhamentos na calibração do sistema é a temperatura da sala do equipamento. Através da ferramenta *Q. Temp* é feita uma compensação de temperatura em tempo real, através da medição da temperatura em cada detetor no início de cada estudo, ajustando as configurações de *performance* automaticamente em função de alguma alteração de temperatura. Esta propriedade assegura que o equipamento produz medições consistentes ao longo de todo o dia (45).

O Q. Core é uma funcionalidade desenvolvida para gerir a aquisição PET e o processo de reconstrução de imagens com uma rapidez superior e de um modo compacto, sendo por isso uma melhoria para o fluxo de trabalho.

O Q. Check é também uma ferramenta relacionada com o fluxo de trabalho, que assegura que os parâmetros que afetam os valores de quantificação para o cálculo do SUV são inseridos previamente ao início da aquisição, estabelecendo assim uma ligação entre a consola e a *workstation*. É possível que o operador configure a lista dos critérios requeridos para a quantificação PET, como é o caso do peso do doente, dose injetada ou o radionuclídeo utilizado. Deste modo, caso o operador tente iniciar a aquisição sem que estes valores tenham sido previamente introduzidos, irá aparecer um aviso.

Por outro lado, a característica Q. Prep é uma extensão da funcionalidade do Q. Check com três componentes. O primeiro diz respeito à introdução de informação associada à prescrição do estudo dentro da agenda do doente. O segundo e terceiro constituintes são relacionados com revisão e comparação dos valores dos parâmetros quantitativos entre um estudo atual e outro previamente realizado.

Em relação a algoritmos de reconstrução, é de realçar a ferramenta Q. AC (*Quantitation Achieved Consistently*), que potencia a utilização de uma dose de CT significativamente baixa sem que haja diminuição da precisão da correção de atenuação.

Quando é realizado um estudo CT a uma zona anatómica extensa com baixas doses, o feixe do CT pode não ser suficientemente forte para penetrar totalmente o doente e atingir o detetor, provocando variações nas medições do mapa de atenuação.

O algoritmo Q.AC foi construído para manter a precisão nas unidades de *Hounsfield* (UH) mesmo com doses muito baixas de CT, como em casos em que este é apenas utilizado para correção de atenuação dos dados PET.

A ferramenta Q. Static atua ao nível da correção de movimento e adquire dados apenas durante os momentos em que os órgãos estão em baixo movimento (ou seja, na fase de repouso do ciclo respiratório). O resultado é então uma única série de imagens com reduzido *blurring* consequente do movimento dos órgãos, obtendo assim uma quantificação mais consistente comparando com uma imagem estática convencional.

Adicionalmente à ferramenta anterior, existe ainda a funcionalidade Q. Freeze, que representa o *state of art* da precisão quantitativa em casos em que o movimento respiratório degrada a qualidade dos dados. A funcionalidade Q. Freeze adquire os dados CT e PET em cada uma das fases do ciclo respiratório, através de um CT 4D e de um PET *gated*, sendo que posteriormente é feito o registo das imagens para fins de correção

de atenuação. Com esta ferramenta, todos os dados adquiridos são contabilizados e 100% das contagens são combinadas para criar uma única imagem estática com correção de movimento.

Por último, na tentativa de minimizar as dificuldades na análise das imagens e realização dos relatórios e tomada de decisões relativamente à progressão da doença e necessidade de tratamento, é disponibilizada a ferramenta PET VCAR (*PET Volume Computer Assisted Reading*), que providencia acesso de modo interativo e automatizado a informações quantitativas, permite o seguimento e gestão de múltiplas lesões e múltiplos exames do mesmo doente ao longo do tempo. Uma das funcionalidades disponíveis é o acesso ao registo integrado, isto é a possibilidade de aceder a áreas delineadas anteriormente que são transferidas para o estudo mais recente do doente, permitindo ao operador realizar modificações e aceder às mudanças dos valores de quantificação (2,45).



## Capítulo 4 – Materiais e Métodos

---

O projeto foi desenvolvido para estudar a influência dos parâmetros de aquisição e métodos de reconstrução para imagens PET, em estudos PET/CT com  $^{18}\text{F}$ -FDG, no equipamento PET/CT *Discovery IQ 4R*, da *GE Healthcare*.

O estudo foi essencialmente dividido em duas fases. Numa primeira etapa, foram adquiridas imagens de teste com o fantoma *NEMA 2012/IEC 2008* e numa segunda etapa, foram adquiridas imagens de estudos clínicos.

Deste modo, os dados que foram adquiridos a partir do fantoma, simularam a aquisição de imagens de corpo inteiro em PET, com o objetivo de obter imagens com as condições ideais e total controlo sobre variáveis que afetam a quantificação do SUV, como qualidade da administração, movimentação involuntária e fatores biológicos inerentes ao doente como níveis de glicose ou peso corporal. As imagens adquiridas com o fantoma permitiram explorar as capacidades do equipamento e testar as técnicas de reconstrução.

No entanto, é importante considerar que a transposição dos dados dos fantasmas para a realidade clínica não é linear e como tal, foi igualmente fulcral a avaliação clínica.

### 4.1. Tipo de Estudo

Relativamente à classificação do estudo proposto, quanto à manipulação dos dados, este considera-se observacional, pois pretende-se uma análise através da observação da amostra, sem intervenção direta sobre o doente em estudo, uma vez que, apenas foram utilizados e tratados os dados previamente adquiridos em estudos PET/CT dos doentes, sem qualquer alteração do protocolo realizado na LMCR.

No que diz respeito ao período de seguimento da pesquisa, considera-se este estudo como transversal, uma vez que é realizada apenas uma única medição e análise das variáveis de interesse ao longo do tempo.

Quanto ao período a que se referem os dados que são recolhidos, considera-se como um estudo prospetivo, pois os dados foram reunidos após a idealização do trabalho experimental.

Classifica-se ainda o estudo como correlacional, uma vez que será avaliada a relação entre duas ou mais variáveis, nomeadamente o impacto dos diferentes métodos de reconstrução e parâmetros de aquisição na otimização da qualidade de imagem.

## 4.2. Objetivos a alcançar

### 4.2.1. Objetivos Principais:

- ✓ Definir parâmetros de aquisição ideais para imagens PET, num equipamento híbrido PET/CT em contexto oncológico;
- ✓ Identificar qual o método de reconstrução ideal das imagens PET, num equipamento híbrido PET/CT;
- ✓ Identificar qual o fator de penalização (valor  $\beta$ ) ideal no algoritmo de reconstrução PET denominado *Q.Clear*, para a otimização da qualidade da imagem e quantificação mais precisa;

### 4.2.2. Objetivos Específicos:

- ✓ Identificar o impacto da variação da atividade administrada aos doentes na qualidade da imagem e subsequente quantificação;
- ✓ Verificar se existem relações lineares entre os diferentes tempos de aquisição de imagem definidos;
- ✓ Verificar se existem diferenças significativas entre a reconstrução VUE POINT HD (algoritmo iterativo *standard*) e a reconstrução com o *Q.Clear* (com fator de penalização predefinido de 350);
- ✓ Verificar se existem diferenças significativas entre os diferentes fatores de penalização (valor de  $\beta$ ) utilizados nas reconstruções das imagens;
- ✓ Avaliar o impacto da utilização de diferentes métodos de reconstrução na otimização da qualidade da imagem.

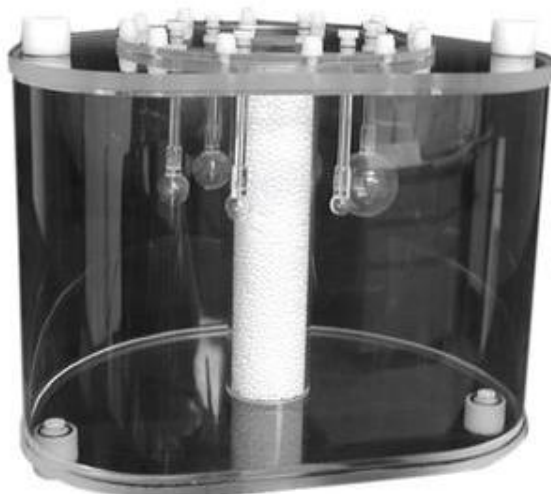
## 4.3. Primeira Etapa: Fase de Teste com Fantoma *NEMA 2012/IEC 2008*

Para a aquisição dos dados foi utilizado um fantoma de qualidade de imagem da NEMA – *NEMA 2012/IEC 2008* (46).

Este fantoma foi desenhado para produzir imagens que simulem as obtidas num estudo de varrimento corporal. A qualidade de imagem é avaliada pelo cálculo do contraste da imagem e dos rácios de variabilidade de fundo.

Este teste, permite estimar a precisão da quantificação absoluta da concentração de radioatividade num volume uniforme de interesse no interior do fantoma.

O fantoma *NEMA 2012/IEC 2008* consiste em: (a) um “compartimento corporal” que tem pelo menos 180 mm de comprimento no interior, para cobrir todo o FOV do equipamento PET; (b) seis esferas côncavas com diâmetros internos de 10, 13, 17, 22, 28 e 37 mm, com uma espessura da parede não superior a 1 mm; (c) inserção cilíndrica ( $50 \pm 2$  mm de diâmetro interior) preenchida com um material de baixo número atômico, que simule a atenuação dos pulmões, centrada dentro do “compartimento corporal” e extensa axialmente através do fantoma (46) - Figura 18.



**Figura 18-** Fantoma NEMA 2012/IEC 2008 (47)

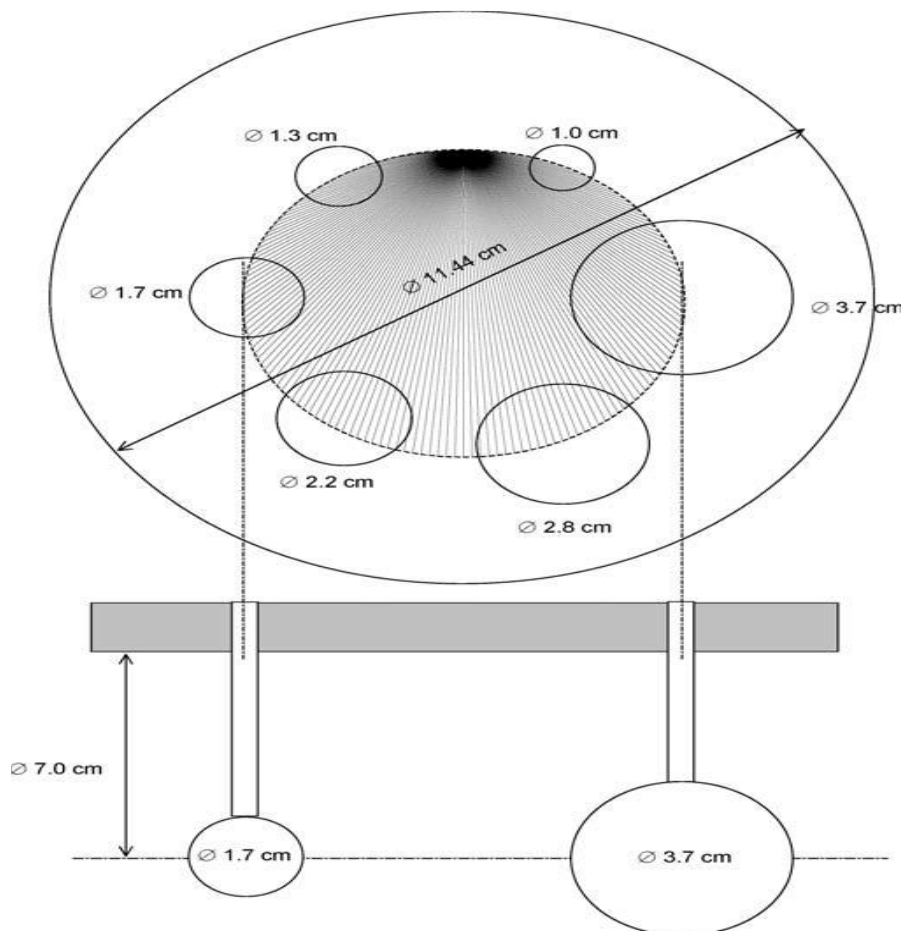
Para a preparação do fantoma, foram seguidas as normas do protocolo da NEMA-NU2-2001, que representam o *gold standard* para testes de aceitação e de comparação entre diversos sistemas (46).

O compartimento corporal (correspondente ao fundo do fantoma) foi preenchido com uma concentração radioativa de  $^{18}\text{F}$ -FDG de 5,40 kBq/mL. As esferas foram preenchidas com uma concentração radioativa de 24,66 kBq/mL, num rácio de 4,5:1 em relação à concentração do fundo para simular lesões quentes.

Todas as esferas foram preenchidas com radioatividade para simular apenas lesões quentes, ao contrário do que é descrito no protocolo da NEMA, em que as duas esferas de maiores dimensões devem ser preenchidas com água para simular lesões frias. A razão para a alteração do protocolo, teve por base os objetivos deste estudo experimental. O propósito destas imagens de teste foi explorar as capacidades do equipamento e testar os métodos de reconstrução, para que os parâmetros fossem ajustados para as imagens clínicas. Uma vez que nas imagens clínicas apenas iriam ser avaliadas lesões quentes (captantes de  $^{18}\text{F}$ -FDG), foi decidido que seria mais pertinente também com o fantoma

avaliar apenas lesões quentes em que teríamos uma maior amplitude de valores no que diz respeito ao tamanho das lesões (esferas de 10 mm a esferas de 37 mm).

As esferas foram posicionadas de modo a que os centros de todas as esferas estivessem no mesmo corte transversal, no centro do fantoma- Figura 19.



**Figura 19-** Colocação das esferas no fantoma (46)

Segundo o protocolo da NEMA, o tempo de aquisição do fantoma deve simular um estudo de corpo inteiro de 100 cm num tempo de aquisição de 60 minutos. No entanto, a aquisição do fantoma foi realizada com um tempo de medição de 120 segundos tal como foi protocolado para os estudos clínicos, para que fossem simuladas as condições clínicas.

#### **4.4. Segunda Etapa: Avaliação Clínica**

##### 4.4.1. Recrutamento da Amostra

Foram selecionados prospectivamente 60 estudos PET/CT com  $^{18}\text{F}$ -FDG, efetuados na unidade de Medicina Nuclear da LMCR.



Os estudos foram selecionados de modo a representar uma gama de patologias. Assim foram incluídos apenas estudos em que as imagens adquiridas apresentaram lesões captantes de  $^{18}\text{F}$ -FDG na região do tórax, que poderiam incluir nódulos pulmonares, nódulos linfáticos na região do mediastino, nódulos na mama, entre outros.

Os dados foram recolhidos durante o período de outubro de 2016 e fevereiro de 2017, de doentes que recorreram à unidade de MNIM com uma requisição clínica para a realização do estudo PET/CT.

É importante realçar que foram consideradas todas as questões éticas, e o protocolo de aquisição das imagens adotado não conduziu a nenhuma alteração que fosse prejudicial para o doente, nem implicou nenhuma exposição adicional para o mesmo.

Todos os dados dos pacientes foram mantidos confidenciais, sendo que as informações contidas nas imagens relativas aos participantes foram anonimizadas.

#### 4.4.2. Caraterização da Amostra

Como supramencionado no recrutamento da amostra, os participantes incluídos no estudo, limitaram-se a doentes cujo estudo PET/CT com  $^{18}\text{F}$ -FDG apresentasse lesões captantes na região do tórax.

Deste modo, dos 60 estudos selecionados, 53 eram para avaliação de nódulos pulmonares ou suspeita de neoplasia pulmonar, 3 eram relativos a suspeita de neoplasia do esófago e 4 eram relativos a suspeita de lesões no mediastino.

Na LMCR não existe um ciclotrão para produção do  $^{18}\text{F}$ -FDG e como tal o radiofármaco é produzido noutra local e é entregue antes do começo dos estudos diariamente. Apesar de ser previamente estudada a quantidade de radiofármaco necessária para cada dia, o facto de haver atrasos quer na entrega do produto, ou da chegada dos doentes ou até mesmo no fluxo de trabalho, faz com que a quantidade de radiofármaco disponível não seja sempre a mesma, daí a variação da atividade administrada nos diferentes participantes.

Tendo como ponto de partida, o cumprimento dos limites de atividade a administrar definidos e recomendados pela *guideline* da *European Association of Nuclear Medicine* (EANM) (25), os participantes incluídos no estudo foram reagrupados em três subgrupos de acordo com atividade previamente administrada: 20 doentes pertencentes ao grupo 1 em que foi administrada uma atividade de 2MBq/kg; 20 doentes pertencentes ao grupo 2

em que foi injetada uma atividade de 3MBq/kg e o grupo 3 com os restantes 20 doentes com uma atividade de 4MBq/kg.

Relativamente à caracterização dos participantes do grupo 1 (2MBq/kg), é importante considerar que 13 indivíduos eram do sexo masculino e 7 do sexo feminino. No que diz respeito à idade: 2 participantes tinham entre 20 e 40 anos; 6 participantes entre 41 e 60 anos; 11 participantes entre 61 anos e 80 anos e 1 participante tinha mais de 81 anos. O intervalo do peso destes participantes variou entre 56-100 kg, com um peso médio de 79,7 kg.

Quanto à caracterização dos participantes do grupo 2 (3 MBq/kg), dos 20 doentes, 11 eram do género masculino e 9 do género feminino. Em relação à idade temos que: 8 participantes tinham entre 41 e 60 anos e 12 participantes entre 61 e 80 anos. O intervalo de peso destes participantes variou entre 61-94 kg, com um peso médio de 74,55 kg.

Por último, considerando os participantes do grupo 3 (4 MBq/kg), 13 doentes eram do sexo masculino e 7 do sexo feminino. Relativamente à idade, podemos inferir que: 5 participantes tinham entre 41 e 60 anos; 13 participantes entre 61 e 80 anos e os restantes 2 tinham mais de 81 anos. O intervalo de peso destes doentes variou entre 40-72 kg, com um peso médio de 59,05 kg.

Sucintamente, caracterizando a amostra total de 60 doentes, é possível inferir que 37 eram do género masculino e 23 do género feminino. O intervalo de peso dos 60 participantes variou entre 40-100kg, com um peso médio de 71,1 kg. Relativamente à idade, 2 participantes tinham entre 20 e 40 anos; 19 participantes entre os 41 e 60 anos; 36 participantes entre 61 e 80 anos e por último 3 participantes com mais de 81 anos.

#### 4.4.3. Protocolo de Aquisição das Imagens

##### i) Anamnese e Instruções para o Doente

A preparação dos doentes para o estudo, foi a preparação habitualmente utilizada para este tipo de estudos na LMCR, sendo definida de acordo com as recomendações da *Guideline da European Association of Nuclear Medicine (EANM)* (25) para estudos PET/CT com  $^{18}\text{F}$ -FDG.

Deste modo, aquando da marcação do estudo pelo pessoal administrativo do serviço de MNIM da LMCR, foram fornecidas as primeiras instruções aos doentes relativamente à preparação para o exame.

Foi pedido aos doentes que fizessem o período de jejum e no caso de pacientes diabéticos, foi pedido que mantivessem a (eventual) toma de antibióticos orais e a toma de insulina lenta, exceto insulina de ação rápida. Posteriormente foi requerido aos doentes que bebessem 1L de água, 1 hora antes da hora a que estava marcado o estudo e foi informado que poderiam urinar sempre que sentissem necessidade. Por último foi perguntado aos doentes uma média do seu peso, para que fosse feita uma gestão prévia da quantidade de radiofármaco necessária para cada estudo. Foi também solicitado aos pacientes que trouxessem consigo exames imagiológicos que tivessem sido feitos recentemente e que tivessem em sua posse.

No próprio dia do exame, os doentes forneciam as informações necessárias ao pessoal administrativo, sendo-lhes pedido que aguardassem na sala de espera para doentes não injetados até serem chamados por um técnico de MN.

Relativamente à preparação feita antes do início do estudo, é de referir que o técnico possui uma folha *standardizada* para o serviço de MNIM para preenchimento de informações relativas ao doente e ao exame. Possui ainda a folha de requisição do estudo que contém o historial clínico do doente, a suspeita de diagnóstico e questões a ser respondidas.

Deste modo, o primeiro passo foi medir o peso e altura dos doentes. Estas informações são importantes para a posterior quantificação e têm obrigatoriamente de ser introduzidas no equipamento PET/CT para a realização do estudo.

Para além disso, foram confirmadas as informações pessoais dos doentes, nomeadamente o nome completo e data de nascimento para garantir que eram os doentes corretos para a realização do estudo.

Posteriormente foi feito um pequeno questionário aos doentes, começando por confirmar se estes se encontravam ou não em jejum, se eram diabéticos e foi feita também a medição do valor da glicémia capilar através do uso do glicosímetro para garantir que os níveis de glicose se encontravam dentro dos valores basais.

Seguidamente foi avaliado o historial clínico dos doentes, através de algumas questões como cirurgias realizadas, tratamentos previamente efetuados (como quimioterapia e radioterapia) e estudos de diagnóstico recentes (como CT, RM e biópsias). Foi também perguntado se era a primeira vez que realizavam o PET/CT (em doentes com estudos prévios pode ser feita uma comparação das imagens para avaliação da progressão ou regressão da doença). Todas as informações foram anotadas na ficha do doente.

Por último e antes da administração do radiofármaco foi feita uma breve explicação de como iria ser realizado o estudo e o esclarecimento de todas as dúvidas que os doentes pudessem ter.

Os doentes retiravam a sua roupa e todos os objetos metálicos e vestiam uma bata e chinelos fornecidos pela clínica.

## ii) Preparação e Administração do Radiofármaco

A preparação da dose para administração ao doente foi feita na Radiofarmácia, no interior da câmara de fluxo laminar, onde é colocado o frasco blindado com o  $^{18}\text{F}$ -FDG e onde existe um calibrador de doses para a medição da atividade. O radiofármaco é produzido noutro local e é entregue antes do começo dos estudos, para que apenas as unidades sejam preparadas naquele local.

Depois de consultado o peso do doente, foi calculada a atividade a administrar em MBq, sendo que foram considerados os limites definidos e recomendados pela *guideline* da *European Association of Nuclear Medicine* (EANM) (25). Como supramencionado na secção 4.4.2, os 60 participantes foram reagrupados em três subgrupos de 20 doentes de acordo com a atividade administrada por peso do doente (2, 3 e 4 MBq/kg de  $^{18}\text{F}$ -FDG). É importante mencionar que este intervalo de atividade respeitou os limites definidos pela EANM e que esta variação apenas se deveu ao facto de a quantidade de radiofármaco disponível não ser sempre a mesma, como anteriormente mencionado.

Após a escolha do valor de atividade correto para cada doente, foram retiradas as unidades para uma seringa com uma proteção de chumbo apropriada. No final, foram anotadas as atividades, assim como a hora da sua preparação.

Previamente, na altura do questionário foram colocados acessos venosos no doente. Foram seguidamente administradas as doses e anotadas as horas de administração. Posteriormente, os sistemas foram lavados com cerca de 8-10 mL de solução salina para garantir que o mínimo de atividade ficava na seringa e no sistema de administração.

No final, os acessos intravenosos poderiam ser removidos (a não ser que houvesse indicação por parte do médico para a possibilidade de injetar outro fármaco). Foi novamente lembrado aos doentes que deveriam manter-se calmos e sem quaisquer interações, no entanto em caso de necessidade tinham um botão de emergência, no qual poderiam carregar para nos chamar.

Por último, as seringas foram levadas na caixa de chumbo novamente para a radiofarmácia, para a medição da atividade residual no sistema de administração, e foram anotadas as atividades que ficavam na seringa, assim como a hora a que foram feitas essas avaliações.

### iii) Aquisição das Imagens

Cerca de 60 minutos após a injeção do radiofármaco, os doentes eram chamados para iniciar a aquisição das imagens. (46)

No tempo de repouso entre a administração do radiofármaco e a aquisição, os doentes ficavam a aguardar num quarto com cadeirão ou cama com cobertor, sem contacto com outros doentes e com baixa luminosidade para que não houvessem fatores de interferência com a captação do radiofármaco.

Foi pedido aos doentes que fossem esvaziar a bexiga antes de ir para a cama de aquisição. Este passo é importante para que o doente esteja mais confortável durante o estudo, para minimizar a sua exposição e para que não haja interferência da atividade da bexiga com possíveis focos de captação.

O posicionamento do doente foi *standardizado* para todos os estudos, sendo em decúbito dorsal com os braços posteriormente à cabeça e com um cobertor sobre os doentes para manter a temperatura, uma vez que as salas de aquisição são bastante frias (cerca de 21°). Por último, é importante realçar que a *gantry* possui um sistema de *lasers* que permitem o alinhamento do doente e a marcação da posição de início da aquisição. Foi sempre novamente verificada a identidade dos doentes, confirmando o nome completo e data de nascimento.

Os dados do doente foram sempre previamente introduzidos no equipamento, incluindo o peso e altura do doente, valor da glicose no sangue e também todas as informações previamente anotadas relativas à administração. Todas estas informações são necessárias para que posteriormente possa ser feita a quantificação e o cálculo do SUV.

O protocolo escolhido está predefinido para os estudos PET/CT naquela instituição. Foi adquirida a seguinte sequência de imagens: Topograma (ou *Scout*), CT, PET. Através do resultado do Topograma foram definidos os limites do CT e o número de FOV's a realizar na aquisição PET.

A área total a analisar definida no Topograma dependeu da indicação clínica, mas considera-se que um estudo de corpo inteiro inclui imagens desde a base do crânio até à região medial das coxas.

É importante referir que não foi feita qualquer alteração ao protocolo do Topograma ou do CT, mantendo-se os parâmetros de tensão, valor de corrente, *pitch* e velocidade de rotação constantes.

Relativamente à aquisição das imagens de PET, foram adquiridas as imagens de corpo inteiro, com um tempo constante por FOV de 2 minutos.

As imagens de emissão foram adquiridas em *List Mode* (48,49), sendo estas reconstruídas posteriormente com 30, 60, 90 e 120 segundos, com o objetivo de avaliar a influência do tempo de aquisição na quantificação.

É importante novamente referir que a seleção desta sequência de imagens, não adicionou uma exposição extra para o doente, nem aumentou o tempo total do estudo.

#### **4.5. Reconstrução das Imagens**

##### **4.5.1. Imagens de Teste do Fantoma**

As imagens PET adquiridas com o fantoma de qualidade da NEMA foram reconstruídas com o novo algoritmo iterativo de reconstrução regularizada – *Q.Clear*, com uma matriz de 192 x 192 e foram realizadas várias reconstruções variando o fator de penalização  $\beta$  entre 150 e 500, em incrementos de 50.

##### **4.5.2. Imagens Clínicas**

As imagens PET foram reconstruídas utilizando os diferentes métodos de reconstrução mencionados na secção 3.2.4, sendo que para cada um deles, as imagens CT foram usadas para correção de atenuação e foram aplicados fatores de normalização para coincidências dispersas e aleatórias.

Relativamente ao método de reconstrução iterativo *standard* – o VUE POINT HD, foram mantidas as condições predefinidas pelo equipamento, nomeadamente 4 iterações e 12 *subsets*, com aplicação de um filtro pós-processamento Gaussiano plano com FWHM de 6,4 mm.

Quanto ao *Q.Clear*, foi utilizada uma matriz de 192 x 192 e foram realizadas várias reconstruções variando o fator de penalização  $\beta$  entre 150 e 500, em incrementos de 50.

## 4.6. Análise das Imagens

### 4.6.1. Imagens de Teste do Fantoma

Depois de reconstruídas todas as imagens foi feita uma avaliação quantitativa das imagens de teste obtidas com o fantoma.

Foi utilizado um corte transversal centrado nas esferas para a análise da qualidade de imagem. O corte apropriado foi determinado pela visualização de todos os cortes individualmente e pela seleção do corte no qual as esferas foram visualizadas com maior contraste. O mesmo corte foi utilizado para todas as esferas. Foram colocadas ROI's circulares em todas as esferas, com o diâmetro o mais semelhante possível ao diâmetro das esferas que iam ser medidas. ROI's do mesmo tamanho foram desenhadas na região de fundo do fantoma no mesmo corte.

Foram registados os valores de concentração radioativa (em Bq/mL) nas diferentes esferas e no fundo, com recurso à estação de processamento *Xeleris®*, da *GE Healthcare*.

Posteriormente foram calculados o coeficiente de recuperação (CR), o coeficiente de recuperação de contraste (CRC) e a variabilidade de fundo (VF), segundo as fórmulas 3, 4, 5 e 6 abaixo descritas. Após a pesquisa bibliográfica, foram encontradas várias fórmulas para o cálculo do CR, pelo que foi decidido testá-las e verificar qual seria mais adequada no contexto deste estudo experimental. A mais amplamente utilizada é a descrita no procedimento *standard* da NEMA (fórmula 3).

$$CR (\%) = \frac{\frac{\text{concentração radioativa medida esferas}}{\text{concentração radioativa medida fundo}} - 1}{\frac{\text{concentração radioativa real esferas}}{\text{concentração radioativa real fundo}} - 1} \times 100$$

**Fórmula 3-** Cálculo do Coeficiente de Recuperação segundo a NEMA (46)

$$CR(\%) = \frac{\text{concentração radioativa medida}}{\text{concentração radioativa real}} \times 100$$

**Fórmula 4-** Cálculo do Coeficiente de Recuperação (50)

$$CRC (\%) = \frac{\text{concentração radioativa medida esferas} - \text{concentração radioativa medida fundo}}{\text{concentração radioativa real esferas} - \text{concentração radioativa real fundo}} \times 100$$

**Fórmula 5-** Cálculo do Coeficiente de Recuperação de Contraste (51)

$$VF (\%) = \frac{\text{Desvio Padrão da Concentração radioativa medida no fundo}}{\text{Concentração radioativa medida no fundo}} \times 100$$

**Fórmula 6-** Cálculo da Variabilidade de Fundo (46)

#### 4.6.2. Imagens Clínicas

Depois de reconstruídas todas as imagens clínicas foi feita uma avaliação quantitativa e qualitativa.

##### 4.6.2.1. Análise Quantitativa

Para a análise quantitativa, foi colocada uma ROI circular 3D centralmente posicionada na lesão previamente identificada e foi feita a medição do valor de SUV. A ROI circular é gerada automaticamente, sendo que apenas se pode alterar o diâmetro, consoante o tamanho da lesão, de modo a garantir que toda a lesão é incluída dentro da ROI. Foi também colocada uma ROI circular 3D numa região de pulmão normal (sem captação de FDG) para que os valores de SUV obtidos pudessem ser considerados fundo.

Foram assim registados os valores de SUV máximo na lesão e SUV máximo no fundo em cada uma das imagens reconstruídas, com recurso à estação de processamento *Xeleris®*, da *GE Healthcare*. Foi tomada a decisão de optar pelo registo do SUV máximo (apesar de também ser calculado o SUV médio e SUV mínimo) pois o primeiro é mais comumente utilizado, menos dependente do observador e mais reprodutível que o SUV médio, tal como foi descrito na secção 2.5.3.

Foi também calculado o rácio dos valores de SUV máximo na lesão e o SUV máximo no fundo, que traduziu o rácio sinal-ruído, mais precisamente o contraste da imagem.

##### 4.6.2.2. Análise Qualitativa

De modo a complementar os resultados obtidos na análise quantitativa, foram seleccionadas aleatoriamente imagens de 15 doentes para a análise qualitativa.

Por uma questão de estatística de contagens e qualidade diagnóstica da imagem, foram apenas seleccionados os *frames* de 120 segundos que tinham sido reconstruídos com valores de  $\beta$  de 250, 300, 350 e 400.

Para o registo das avaliações por parte dos observadores, realizou-se um questionário que foi disponibilizado *online*. Em cada uma das imagens reconstruídas, foi seleccionado e disponibilizado um corte de PET que evidenciasse uma lesão captante de  $^{18}\text{F}$ -FDG.

Em todas as imagens reconstruídas respeitantes ao mesmo doente, foi seleccionado o mesmo corte, com o mesmo *zoom* e os mesmos parâmetros de brilho e contraste. As quatro imagens reconstruídas foram categorizadas de A-D, de modo aleatório.

As imagens respeitantes aos 15 doentes foram apresentadas ao observador sequencialmente e era pedido que este seleccionasse a melhor imagem (de A-D) de acordo



com a qualidade geral da imagem, tendo em conta os seguintes parâmetros: ruído e contraste da imagem, assim como a detetabilidade da lesão.

Os questionários foram enviados para revisão visual a 4 observadores experientes e independentes, que não tiveram conhecimento prévio de qual das imagens foi sujeita a qual dos métodos de reconstrução.

No final foi avaliado qual o tipo de reconstrução preferido por cada um dos observadores em cada um dos casos e foi estimado o grau de concordância entre os observadores.

#### **4.7. Análise Estatística**

Para a análise estatística dos dados obtidos, recorreu-se ao *software* SPSS (*Statistical Package for the Social Sciences*, IBM), versão 24.0. Para tentar dar resposta aos objetivos previamente definidos neste projeto, foram novamente definidas várias etapas para a análise estatística descritiva e inferencial dos dados.

Na primeira etapa, que diz respeito aos valores obtidos com as imagens teste do fantoma, foram analisados com recurso ao *Excel*, versão 1609, tendo sido unicamente produzida estatística descritiva.

Na segunda etapa, que se refere aos valores obtidos com as imagens clínicas, a análise foi distribuída de modo a explorar os vários objetivos previamente propostos.

Primeiramente, o objetivo proposto foi verificar se existiam diferenças entre a reconstrução VUE POINT HD (algoritmo iterativo *standard*) e a reconstrução com o *Q.Clear* (com fator de penalização predefinido de 350). Deste modo, recorreu-se ao teste de ANOVA de dois fatores mistos (fator reconstrução e o fator atividade). O fator denominado de medidas repetidas (fator reconstrução), traduzia os valores de SUV máximo obtidos com os dois tipos de reconstrução e a designação deve-se ao facto de os valores de SUV máximo terem sido medidos repetidamente para as duas variáveis (VUE POINT HD vs *Q.Clear* com  $\beta$  350) em todos os sujeitos da amostra. O segundo fator denominado de amostras independentes (fator atividade), traduz os valores de SUV máximo medidos nos diferentes grupos de atividade pré-definidos. Para dar resposta a este objetivo, o fator tempo de aquisição foi mantido constante, ou seja, o mesmo procedimento foi repetido para os diferentes tempos de aquisição. O mesmo procedimento estatístico foi realizado também para a segunda variável medida neste estudo, ou seja, a variável contraste medido.

De seguida, o objetivo proposto foi perceber se existiam diferenças entre os valores de SUV obtidos em imagens reconstruídas com diferentes  $\beta$  ( $\beta = 150, 200, 250, 300, 350, 400, 450, 500$ ) e determinar qual o melhor fator  $\beta$ . Neste caso foi aplicado o teste de ANOVA de um fator de amostras repetidas, em que o fator traduzia os valores de SUV máximo obtidos com as reconstruções, utilizando os diferentes valores de  $\beta$  e em que neste caso poderíamos considerar oito coeficientes ( $\beta 150, 200, 250, 300, 350, 400, 450, 500$ ). Mais uma vez, a designação de amostras repetidas, deve-se ao facto de os valores de SUV máximo terem sido medidos repetidamente nas oito variáveis em todos os sujeitos da amostra. Para dar resposta a este objetivo, os fatores do grupo de atividade e do tempo de aquisição foram mantidos constantes. O mesmo procedimento foi repetido para a segunda variável medida no estudo (valores de contraste medidos).

No primeiro objetivo analisado, os pressupostos da ANOVA de dois fatores mistos (homogeneidade da variância, critério da esfericidade, e a normalidade dos resíduos) foram testados e validados. No segundo objetivo analisado, os pressupostos da ANOVA de um fator de medidas repetidas (critério da esfericidade, e a normalidade dos resíduos) não foram validados, sendo que por essa razão foram utilizados os testes estatísticos não-paramétricos, nomeadamente o teste de *Friedman*.

Seguidamente, o objetivo foi comparar os tempos de aquisição e perceber se existiam relações lineares entre as aquisições de 120 segundos (tempo *standard*) e as aquisições de 30, 60 e 90 segundos. Neste caso foram utilizados testes de regressão linear simples. A avaliação da qualidade da regressão foi realizada através do cálculo dos intervalos de confiança de 95% para a constante e o declive associado, bem como para o coeficiente de determinação que explica a proporção de variabilidade explicada pela regressão. A análise dos resíduos mostrou ter distribuição normal com média 0 e variância constante.

Na última etapa, para o estudo dos dados da análise qualitativa, e com o objetivo de avaliar o impacto dos diferentes métodos de reconstrução na otimização da qualidade da imagem, foi utilizada a estatística descritiva para analisar as respostas ao questionário feito aos observadores. De seguida, e com base na tabela de contingência produzida, calculou-se a percentagem de concordância entre os dois avaliadores e o coeficiente *kappa* de *Cohen* associado.

Todos os resultados estatísticos são considerados significativos se apresentarem um p-value inferior a 0,05.

## Capítulo 5 – Resultados e Discussão

---

Este capítulo diz respeito ao tratamento dos dados obtidos através do estudo experimental previamente descrito e discussão dos mesmos.

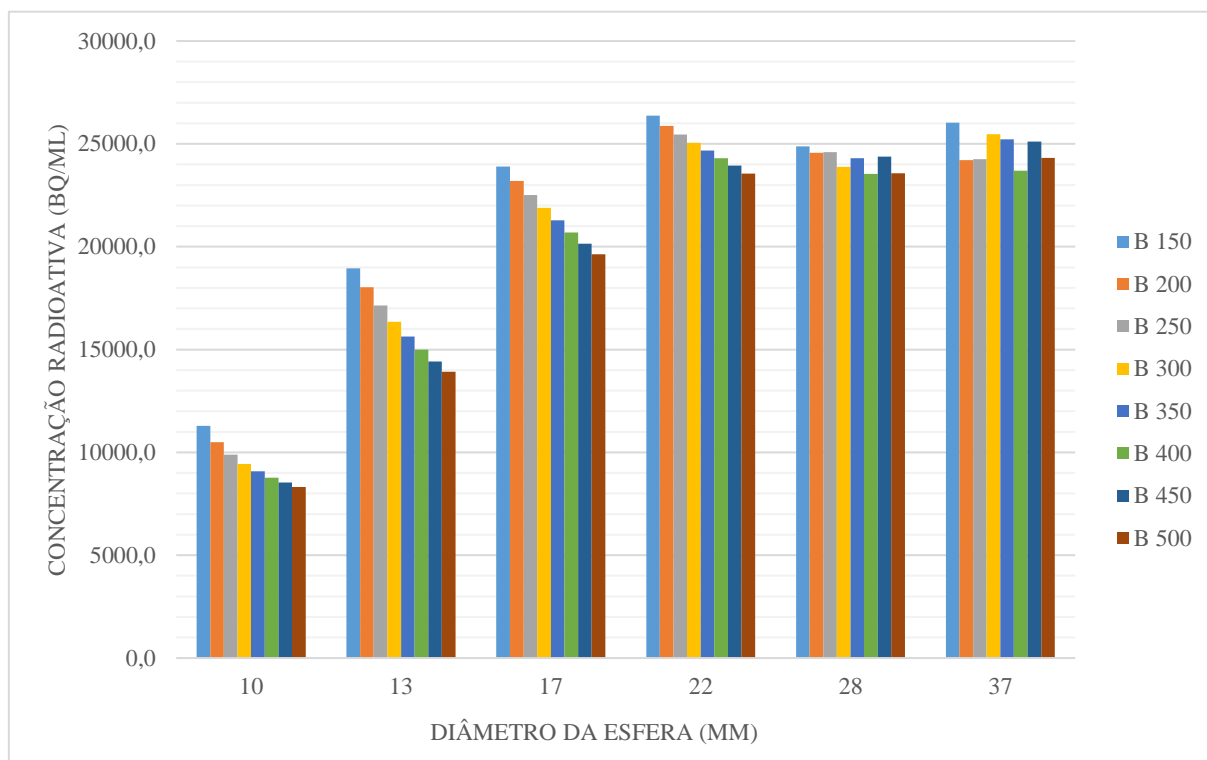
### 5.1. Análise dos Dados do Fantoma

#### 5.1.1. Análise dos valores de Concentração Radioativa entre os diferentes $\beta$ no algoritmo *Q.Clear*

Na análise das imagens de teste do fantoma, foi medida a concentração radioativa em Bq/mL nas esferas de diferentes dimensões que simulam lesões de diferentes tamanhos e para cada esfera, foi medida a concentração radioativa nas imagens reconstruídas com diferentes valores de  $\beta$ .

Na Figura 20 apresenta-se o gráfico da variação da concentração radioativa medida (Bq/mL) em função do diâmetro das esferas do fantoma. Pela análise do gráfico é possível inferir que nas esferas de menor dimensão (10, 13, 17 e 22 mm) a concentração radioativa diminui à medida que o valor de  $\beta$  aumenta (ou seja,  $\beta=150$  tem valores de concentração radioativa superiores ao  $\beta=500$ ).

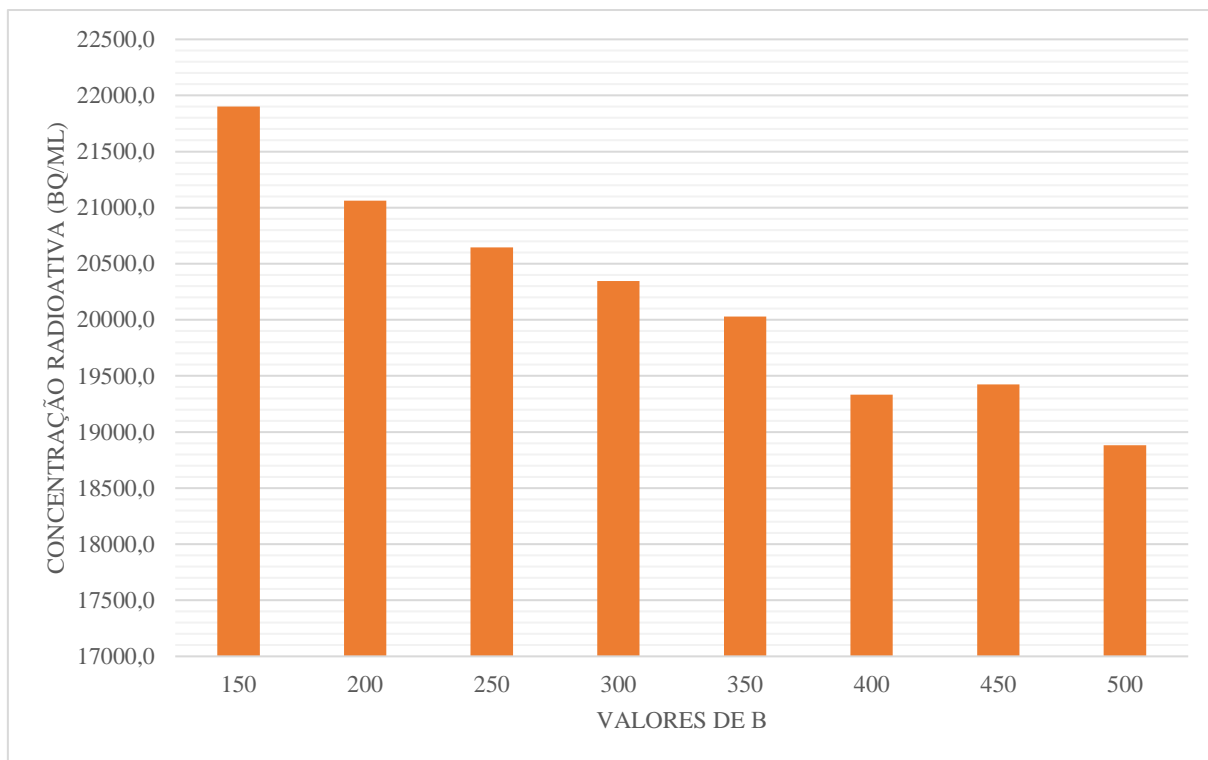
Nas esferas de maior dimensão (28 e 37 mm) esta variação não é tão linear como na situação anterior, pois apesar de o mesmo padrão de resposta se observar nos  $\beta=150, 200$  e  $250$ , verifica-se um declive menos acentuado. No entanto, como se pode notar a resposta é muito homogênea, havendo apenas pequenas variações no caso de  $\beta=300, 350$  e  $450$ , onde é observado um pico na concentração radioativa em relação aos restantes.



**Figura 20-** Gráfico que demonstra a variação da concentração radioativa (em Bq/mL) para todas as esferas no fantoma da NEMA. São apresentados os valores para cada uma das reconstruções ( $\beta$  150-500)

Na Figura 21 apresenta-se o gráfico que demonstra a variação da concentração radioativa medida (Bq/mL) nas esferas com diferentes diâmetros, em função dos diferentes valores de  $\beta$  utilizados nas reconstruções.

Através da análise do gráfico, é possível observar um padrão de resposta bastante evidente. De um modo geral, a concentração radioativa diminui à medida que o valor de  $\beta$  aumenta. Isto significa que com valores de  $\beta$  mais pequenos conseguimos com maior precisão medir a concentração radioativa, obtendo-se valores mais próximos da concentração radioativa real de preenchimento das esferas. À medida que o valor de  $\beta$  aumenta, o valor da concentração radioativa medida afasta-se do valor da concentração radioativa real.



**Figura 21-** Gráfico que demonstra a variação da concentração radioativa (em Bq/mL) em função dos diferentes valores de  $\beta$  usados nas reconstruções realizadas ( $\beta$  150-500)

#### 5.1.2. Análise dos valores de CR entre os diferentes $\beta$ no algoritmo *Q.Clear*

Após a análise das imagens de teste e de registados os valores de concentração radioativa nas diferentes esferas e no fundo, foi calculado o coeficiente de recuperação (CR) nas esferas de diferentes dimensões que simulam lesões de diferentes tamanhos, através das fórmulas descritas na secção 4.6.1. O CR foi calculado para cada um dos diâmetros das esferas e para cada um dos  $\beta$  com que foram reconstruídas as imagens.

Primeiramente foi calculado o CR através da fórmula 3, descrita na secção 4.6.1. Esta fórmula é descrita no procedimento *standard* da NEMA (46). Na Tabela II estão sumariados os valores de CR calculados de acordo com o diâmetro das esferas e os valores de  $\beta$ .

**Tabela II-** Valores de CR calculados segundo a fórmula 3, para as diferentes esferas e diferentes  $\beta$

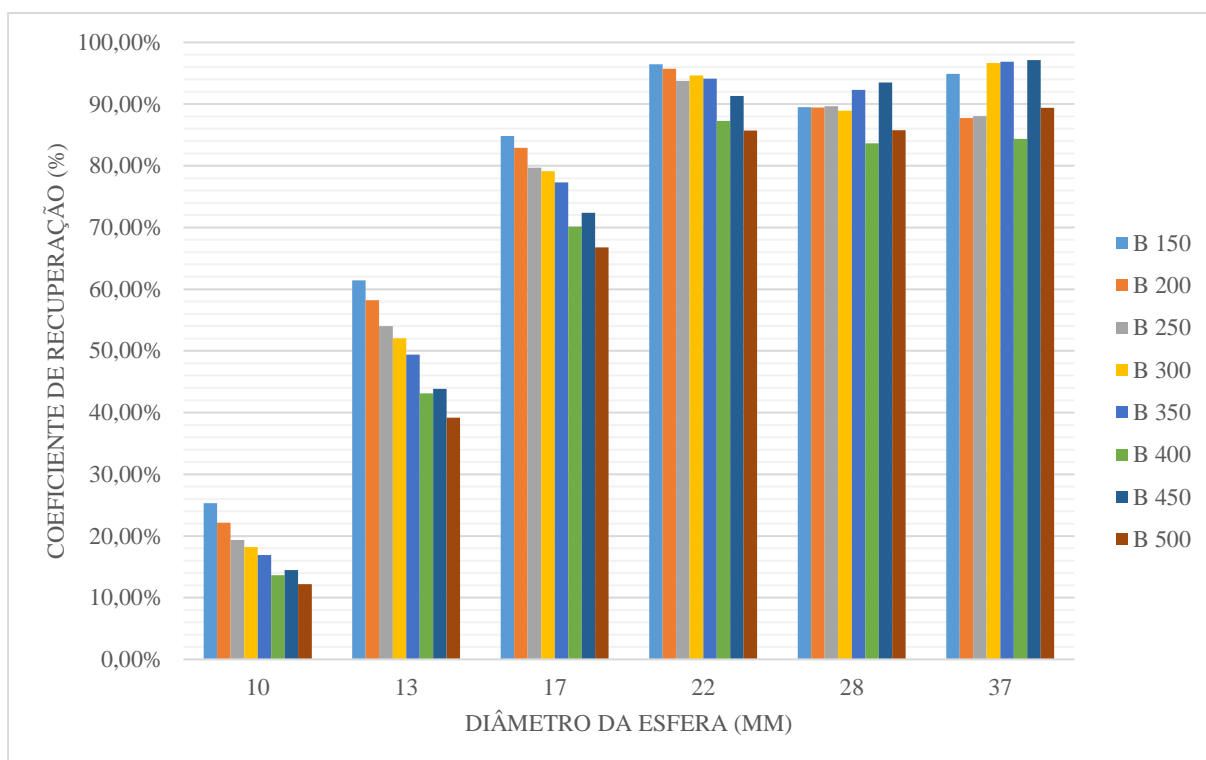
Diâmetro das Esferas (mm)	CR NEMA (%)					
	10	13	17	22	28	37
B 150	25,31%	61,42%	84,83%	96,46%	89,47%	94,88%
B 200	22,15%	58,20%	82,93%	95,73%	89,45%	87,75%
B 250	19,34%	54,02%	79,70%	93,74%	89,66%	88,02%
B 300	18,21%	52,03%	79,13%	94,66%	88,93%	96,65%
B 350	16,91%	49,37%	77,33%	94,12%	92,32%	96,85%
B 400	13,63%	43,10%	70,15%	87,28%	83,63%	84,36%
B 450	14,50%	43,85%	72,37%	91,31%	93,50%	85,77%
B 500	12,17%	39,19%	66,77%	85,70%	85,77%	89,41%

Na Figura 22 está representado o gráfico que demonstra a variação do CR em função do diâmetro das esferas do fantoma e dos valores de  $\beta$  utilizados na reconstrução.

Pela análise do gráfico e da tabela supramencionada, é possível inferir que o CR diminui à medida que o valor de  $\beta$  aumenta (ou seja  $\beta=150$  tem valores de CR superiores ao  $\beta=500$ ). No estudo de *Reynes-Llompарт G. et al* (39), em que os autores testaram a *performance* de um equipamento PET/CT *Discovery IQ 4R*, foram obtidos resultados semelhantes e foi descrito que a diminuição do valor de  $\beta$  tinha o efeito de aumentar o coeficiente de recuperação, tal como pode ser observado no gráfico descrito.

No entanto é também possível perceber que este padrão de resposta é mais evidente nas esferas de menores dimensões (10, 13 e 17 mm), em que é observada claramente esta diminuição do CR, em função do aumento do  $\beta$ . Já nas esferas de maior dimensão (22, 28 e 37 mm) a resposta é muito homogênea. Estes resultados permitem inferir que o fator  $\beta$  tem uma maior significância nas lesões de dimensões reduzidas (estruturas mais pequenas), enquanto que em lesões de maiores dimensões o fator  $\beta$  apresenta um menor impacto no que diz respeito ao valor do CR. Consequentemente, poderemos depreender que o fator  $\beta$  deveria ser ajustado de acordo com o tamanho das lesões, pois não é possível determinar um fator  $\beta$  ótimo para todas as esferas. Estes resultados são consistentes com outros estudos previamente realizados com o fantoma de qualidade da NEMA, em que foram obtidas as mesmas conclusões (52).

Em relação à variação do CR em função do diâmetro das esferas, é notório que o que o CR aumenta à medida que o tamanho da esfera aumenta, sendo que as esferas de 22, 28 e 37 mm apresentam os melhores CR, independentemente da reconstrução utilizada. Mais uma vez estes resultados são consistentes com o estudo previamente citado e outros semelhantes (39,44) em que foram obtidas as mesmas conclusões.



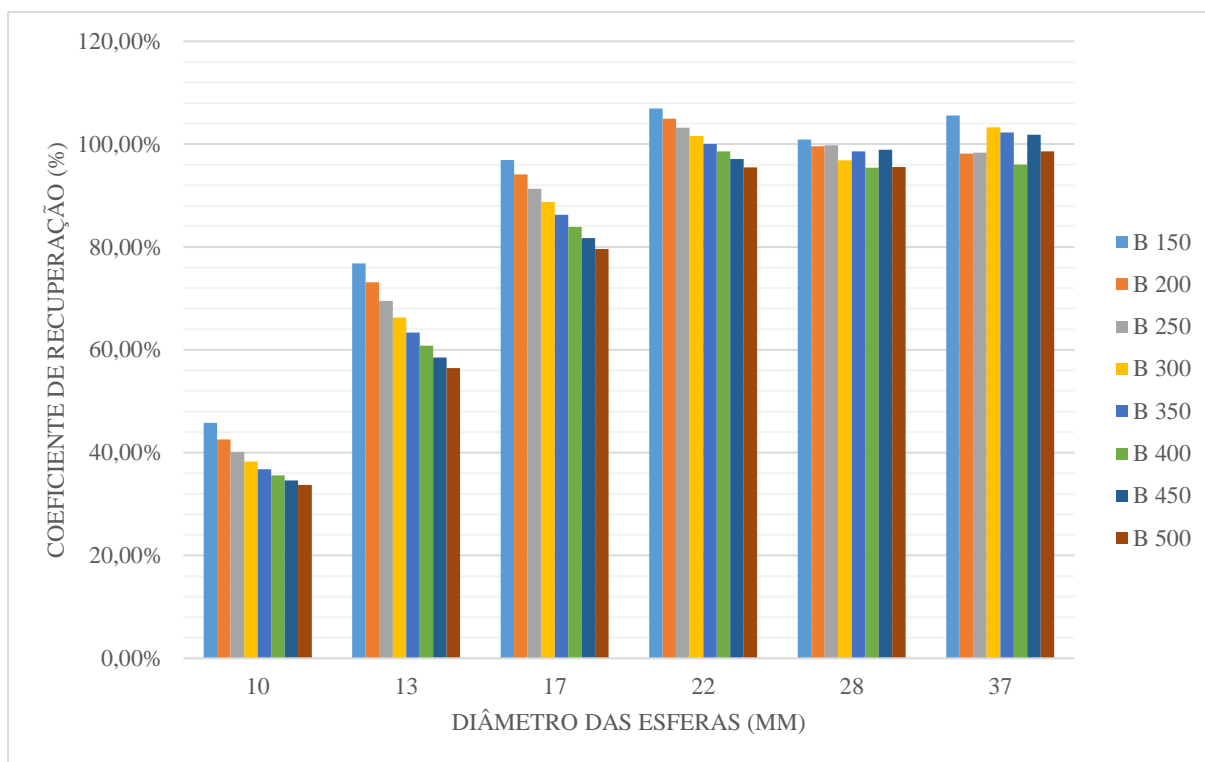
**Figura 22-** Gráfico que demonstra a variação do coeficiente de recuperação (CR) para todas as esferas no fantoma da NEMA. São apresentados os valores para cada uma das reconstruções (B 150-500)

Em segundo lugar, foi calculado o CR através da fórmula 4, descrita na secção 4.6.1. Esta fórmula foi descrita por *Hoffman et al.* (50). Os valores obtidos são apresentados na Tabela III, em função do diâmetro das esferas e dos valores de  $\beta$ .

**Tabela III-** Valores de CR calculados segundo a fórmula 4, para as diferentes esferas e diferentes  $\beta$

Diâmetro das Esferas (mm)	CR (%)					
	10	13	17	22	28	37
B 150	45,79%	76,81%	96,92%	106,91%	100,91%	105,56%
B 200	42,53%	73,10%	94,08%	104,94%	99,61%	98,17%
B 250	40,13%	69,54%	91,31%	103,22%	99,76%	98,37%
B 300	38,27%	66,29%	88,74%	101,60%	96,86%	103,25%
B 350	36,79%	63,38%	86,28%	100,05%	98,56%	102,27%
B 400	35,59%	60,78%	83,92%	98,56%	95,44%	96,06%
B 450	34,58%	58,48%	81,69%	97,10%	98,89%	101,85%
B 500	33,74%	56,43%	79,60%	95,50%	95,56%	98,61%

Na Figura 23 está representado o gráfico que demonstra a variação do CR calculado pela fórmula 4, em função do diâmetro das esferas do fantoma e dos valores de  $\beta$  utilizados na reconstrução.



**Figura 23-** Gráfico que demonstra a variação do coeficiente de recuperação (CR) em função do diâmetro das esferas. São apresentados os valores para cada uma das reconstruções (B 150-500)

Pela análise do gráfico da Figura 23 e da Tabela III, é possível perceber que o padrão de resposta obtido foi bastante semelhante ao obtido com o cálculo do CR pela fórmula da NEMA. No entanto, podemos observar que nas esferas de maior dimensão (22, 28 e 37 mm) alguns CR obtidos apresentam uma percentagem ligeiramente superior a 100%. Estes resultados podem ser explicados por diversos fatores. Em primeiro lugar, esta fórmula é calculada apenas pela divisão da concentração radioativa medida pela concentração radioativa real. Assim sendo, é importante ressaltar que em todas as medições existem erros associados, pelo que os valores obtidos ligeiramente superiores a 100% poderiam ser justificados pelos erros de medição associados ao equipamento que não é possível controlar. Outra questão pertinente é o fato de sabermos com precisão a concentração radioativa real, no entanto não sabemos com exatidão a concentração radioativa de cada uma das esferas, mas sim a concentração radioativa com que foram



preenchidas todas as esferas, pelo que esse fator pode também ter influência na imprecisão de cálculo.

Deste modo, tendo por base os resultados observados e considerando que a fórmula descrita por *Hoffman et al.* (50) não apresenta qualquer normalização tendo em consideração o fundo, tal como acontece na fórmula previamente descrita da NEMA, é possível inferir que apesar de os padrões de resposta obtidos serem os mesmos com as duas fórmulas, a fórmula descrita no protocolo da NEMA (46) é mais consistente para o cálculo do CR.

### 5.1.3. Análise dos valores de CRC entre os diferentes $\beta$ no algoritmo *Q.Clear*

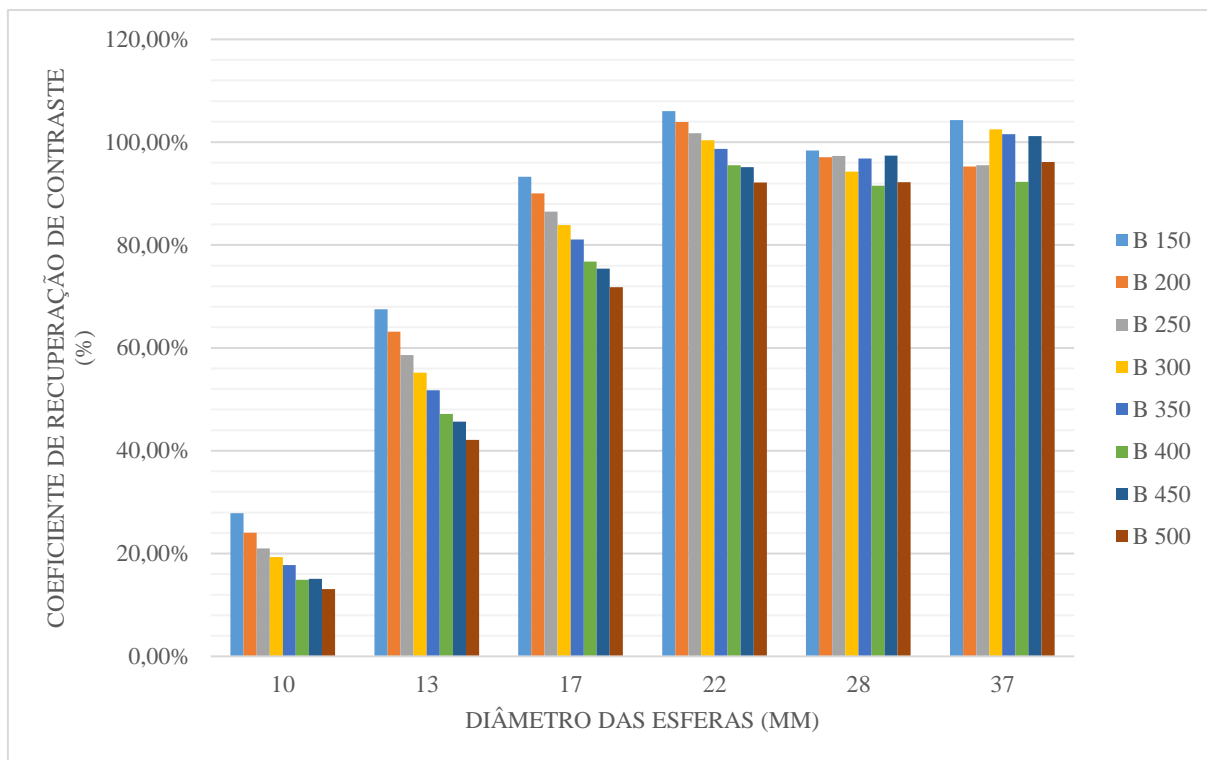
Com os dados obtidos através da análise das imagens de teste foi também calculado o CRC, tal como descrito na fórmula 5, apresentada na secção 4.6.1. Esta fórmula foi apresentada por *Kessler et al.* (51). É considerado que quando a região de fundo é fria o valor de CRC é igual ao valor de CR e este facto pode ser comprovado observando que, nesta situação específica, a fórmula 3 de cálculo de CR descrita pela NEMA (46) é matematicamente igual à fórmula de CRC descrita por *Kessler et al.* (51).

Na Tabela IV encontram-se representados os valores de CRC calculados de acordo com o diâmetro das esferas e os valores de  $\beta$ .

**Tabela IV-** Valores de CRC calculados de acordo com a fórmula 5, para as diferentes esferas e diferentes  $\beta$

Diâmetro das Esferas (mm)	CRC (%)					
	10	13	17	22	28	37
B 150	27,83%	67,53%	93,27%	106,06%	98,38%	104,32%
B 200	24,05%	63,18%	90,03%	103,93%	97,11%	95,26%
B 250	20,99%	58,63%	86,49%	101,73%	97,30%	95,53%
B 300	19,31%	55,17%	83,90%	100,36%	94,29%	102,48%
B 350	17,74%	51,77%	81,08%	98,71%	96,80%	101,55%
B 400	14,92%	47,16%	76,77%	95,52%	91,52%	92,32%
B 450	15,10%	45,68%	75,39%	95,12%	97,41%	101,20%
B 500	13,09%	42,13%	71,78%	92,13%	92,21%	96,12%

Na Figura 24 está representado o gráfico que demonstra a variação do CRC calculado pela fórmula 5, em função do diâmetro das esferas do fantoma e dos valores de  $\beta$  utilizados na reconstrução.



**Figura 24-** Gráfico que demonstra a variação do coeficiente de recuperação de contraste (CRC) em função do diâmetro das esferas. São apresentados os valores para cada uma das reconstruções (B 150-500)

Pela análise do gráfico é possível perceber que o padrão de resposta da variação do CRC é exatamente igual ao obtido no gráfico da Figura 22, em que foi calculado o CR de acordo com as normas da NEMA. De acordo com a Tabela IV, podemos determinar que os valores de CRC são muito semelhantes aos do CR (apresentados na Tabela II) e estes resultados podem ser justificados pelo facto de as fórmulas serem matematicamente iguais na situação considerada (ou seja, com fundo frio). No entanto, a fórmula do CRC tem um problema de instabilidade numérica, razão pela qual os valores de CR e CRC não são rigorosamente iguais. Deste modo, em casos em que a região de fundo é fria, é preferível calcular apenas o CR, pois a fórmula para o seu cálculo é mais precisa e deste modo não se obtêm imprecisões no cálculo tal como se pode observar no gráfico da Figura 24, em que nas esferas de maiores dimensões (22, 28 e 37 mm) são obtidos valores de CRC ligeiramente superiores a 100%.

#### 5.1.4. Análise dos valores de VF entre os diferentes $\beta$ no algoritmo *Q.Clear*

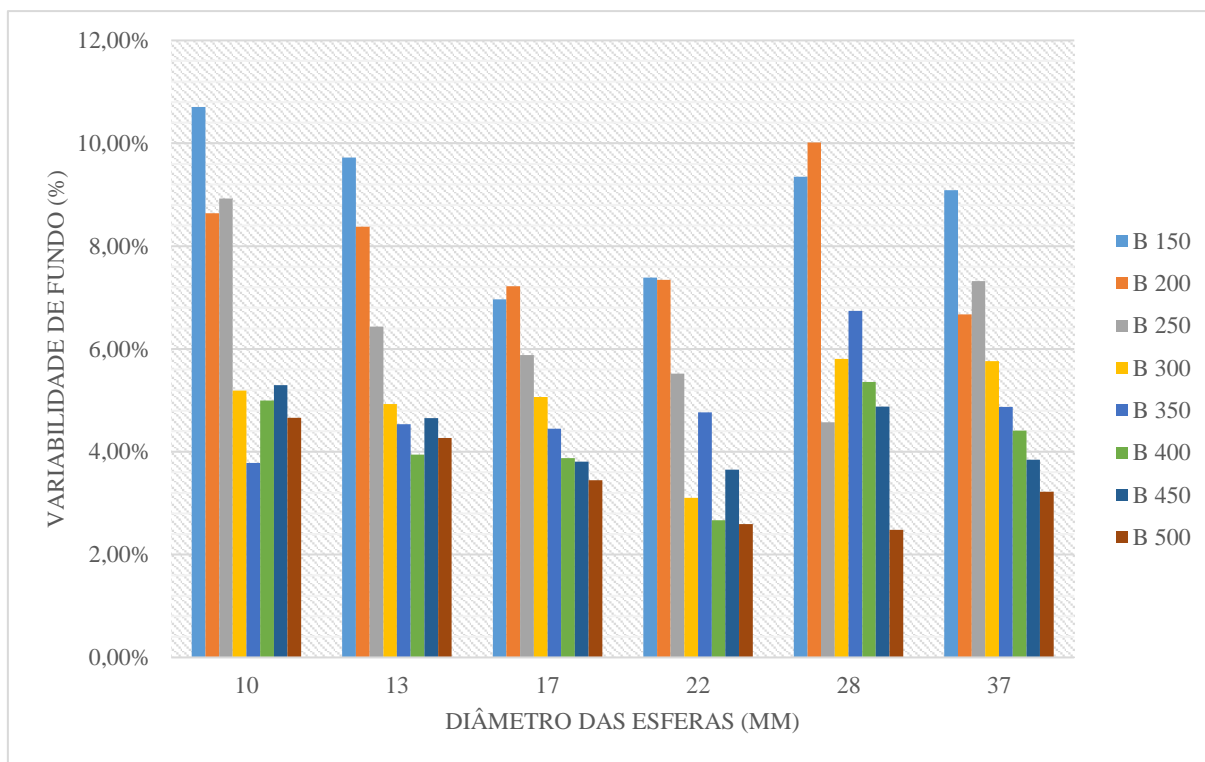
Após a análise das imagens de teste e de serem registados vários valores de concentração radioativa no fundo e respetivos desvios-padrão, foi calculada a variabilidade de fundo (VF) nas esferas de diferentes dimensões, através da fórmula 6 descrita na secção 4.6.1. A VF foi calculada para cada um dos diâmetros das esferas e para cada um dos  $\beta$  com que foram reconstruídas as imagens.

Na Tabela V estão reunidos os valores de VF calculados de acordo com o diâmetro das esferas e os valores de  $\beta$ .

**Tabela V-** Valores de VF calculados segundo a fórmula 6, de acordo com as diferentes esferas e os diferentes  $\beta$

Diâmetro das Esferas (mm)	VF (%)					
	10	13	17	22	28	37
B 150	10,71%	9,72%	6,96%	7,38%	9,35%	9,09%
B 200	8,64%	8,38%	7,22%	7,35%	10,02%	6,67%
B 250	8,93%	6,44%	5,88%	5,52%	4,57%	7,32%
B 300	5,19%	4,93%	5,06%	3,11%	5,81%	5,77%
B 350	3,78%	4,54%	4,45%	4,77%	6,74%	4,87%
B 400	5,00%	3,94%	3,87%	2,67%	5,36%	4,41%
B 450	5,29%	4,66%	3,81%	3,65%	4,88%	3,85%
B 500	4,66%	4,27%	3,45%	2,59%	2,48%	3,22%

O gráfico ilustrado na Figura 25, demonstra a variação da VF, em função do diâmetro das esferas e dos valores de  $\beta$  com que foram reconstruídas as imagens.



**Figura 25-** Gráfico que demonstra a variação da variabilidade de fundo (VF) em função do diâmetro das esferas. São apresentados os valores para cada uma das reconstruções ( $\beta$  150-500)

Pela análise do gráfico e da Tabela V, é possível depreender que de um modo geral a VF diminui à medida que o valor de  $\beta$  aumenta, em todos os tamanhos das esferas. É notório que este padrão de resposta não é totalmente linear, isto porque tomando como exemplo a esfera de 22 mm, o valor de VF para  $\beta=350$  é superior ao valor de VF para  $\beta=300$ , ao contrário do que seria de esperar tendo em conta o padrão de resposta decrescente na VF em relação aos valores de  $\beta$ . É importante realçar que estas imprecisões visualmente são pouco significativas, pois as variações nunca são superiores a 2%.

Estes resultados são concordantes com estudos previamente realizados com o fantoma de qualidade da NEMA (44,52,53), nos quais foi descrito que o ruído presente nas imagens reconstruídas com os valores de  $\beta$  mais baixos era superior, consequentemente nestas imagens é obtida uma maior variabilidade de fundo, tal como é observado no gráfico.

Em relação à variação da VF em função do diâmetro das esferas, é possível inferir que nas esferas de 10, 13, 17 e 22 mm é observável uma ligeira diminuição do valor da VF, especialmente nos  $\beta$  mais pequenos. Nas esferas de 28 e 37 mm, é observado um padrão de resposta mais homogêneo. Estes resultados são em parte concordantes com estudos preliminares feitos como o previamente citado de *Teoh et al.* (44), em que foram

obtidos padrões de resposta em que claramente a VF decrescia à medida que o tamanho da esfera aumentava.

No entanto, tal como é possível observar no gráfico da Figura 25, os resultados demonstram que este padrão não é totalmente linear. Este resultado poderá ser justificável pelo facto do modo de avaliação das imagens do fantoma não ter sido realizado com recurso à ferramenta da NEMA, pois não nos foi possível ter acesso à mesma. Deste modo, e tendo em consideração que o fundo apresenta uma elevada variabilidade, a variação da localização e do tamanho das ROI's desenhadas para o registo dos valores de concentração radioativa, pode ter influenciado os resultados obtidos e por essa razão não ter sido obtido exatamente o mesmo padrão de resposta observado no estudo de *Teoh et. Al* (44).

## **5.2. Análise dos Dados Quantitativos Clínicos**

### **5.2.1. Análise dos valores de SUV Máximo entre VUE POINT HD e Q.Clear**

As imagens clínicas foram reconstruídas com recurso ao algoritmo *standard* (VUE POINT HD) e com o algoritmo *Q.Clear*, com fator de penalização predefinido  $\beta = 350$ . Este fator de penalização é o comumente utilizado nas reconstruções dos estudos PET/CT na LMCR, uma vez que este é o fator recomendado pelo fabricante.

Os dados obtidos foram analisados com o objetivo de verificar se existiam diferenças significativas nos valores de SUV máximo medido entre estes dois métodos de reconstrução. De modo a perceber se havia também influência da atividade administrada, foi introduzido um segundo fator para verificar se existiam diferenças significativas nos valores de SUV máximo medidos nos diferentes grupos de atividade pré-definidos. Foi assim aplicado o teste ANOVA de dois fatores mistos, como referido na secção 4.7.

**Tabela VI-** Valores de SUV máximo obtidos com a reconstrução *Q.Clear* ( $\beta$  350) e VUE POINT HD, nos diferentes grupos de atividade e nos diferentes tempos de aquisição

SUV Max	Grupo de Atividade						Estatística
	2 MBq/kg		3 MBq/kg		4 MBq/kg		
Tempo	β 350	VUE POINT	β 350	VUE POINT	β 350	VUE POINT	
	M±DP	M±DP	M±DP	M±DP	M±DP	M±DP	
30 seg	9,370 ± 7,584	9,721 ± 8,182	8,303 ± 4,526	7,294 ± 4,118	7,292 ± 4,644	6,421 ± 4,458	FA: F(2;57)= 1,168; p-value: 0,318 FB: F(1;57)= 1,931; p-value: 0,170 FA*B: F(2;57)= 1,39; p-value: 0,257
60 seg	9,137 ± 6,962	8,923 ± 7,206	7,480 ± 3,763	6,604 ± 3,483	6,586 ± 4,379	6,130 ± 5,302	FA: F(2;57)= 1,432; p-value: 0,247 FB: F(1;57)= 7,842; p-value-. 0,007 FA*B: F(2;57)=1,105; p-value: 0,338
90 seg	8,852 ± 7,652	8,898 ± 7,599	7,697 ± 4,400	6,826 ± 3,881	6,482 ± 6,603	6,099 ± 4,604	FA: F(2;57)= 1,071; p-value: 0,350 FB: F(1;57)= 7,236; p-value: 0,009 FA*B: F(2;57)=3,131; p- value: 0,051
120 seg	8,868 ± 7,431	8,668 ± 7,228	7,496 ± 4,017	6,810 ± 3,804	6,466 ± 4,483	6,178 ± 4,514	FA: F(2;57)= 1,050; p-value: 0,357 FB: F(1;57)= 8,410; p-value: 0,005 FA*B: F(2;57)=1,225; p-value: 0,301
M: Média; DP: Desvio-Padrão; FA: Fator de Amostras Independentes (Grupo de Atividade: 2,3,4 MBq/kg); FB: Fator de Medidas Repetidas (Reconstrução com β de 350 e VUE POINT HD); FA*B: Interação dos dois fatores							

Na Tabela VI são apresentados os resultados relativos ao teste ANOVA de dois fatores mistos, relativos à comparação das médias e desvios-padrão dos valores de SUV máximo com a reconstrução *Q.Clear* ( $\beta = 350$ ) e VUE POINT HD, de acordo com a atividade administrada e o tempo de aquisição.

Através da análise da tabela observa-se que em todos os casos, os dois tipos de reconstrução seguem o mesmo padrão de resposta. A média dos SUV máximos diminui à medida que a atividade injetada aumenta (grupo 2MBq/kg tem valores de SUV máximo superiores ao grupo 4MBq/kg).

No grupo de 30 segundos, não são observadas diferenças significativas entre os diferentes grupos de atividade ( $p\text{-value}_{FA} = 0,318$ ), assim como também não são observadas diferenças significativas entre os dois tipos de reconstrução ( $p\text{-value}_{FB} = 0,170$ ).

No grupo de 60 segundos, não são observadas diferenças significativas entre os diferentes grupos de atividade ( $p\text{-value}_{FA} = 0,247$ ), no entanto, são observadas diferenças significativas entre os dois tipos de reconstrução ( $p\text{-value}_{FB} = 0,007$ ).

No grupo de 90 segundos, não são observadas diferenças significativas entre os diferentes grupos de atividade ( $p\text{-value}_{FA} = 0,350$ ), no entanto são observadas diferenças significativas entre os dois tipos de reconstrução ( $p\text{-value}_{FB} = 0,009$ ).

No grupo de 120 segundos, não são observadas diferenças significativas entre os diferentes grupos de atividade ( $p\text{-value}_{FA} = 0,357$ ), no entanto são observadas diferenças significativas entre os dois tipos de reconstrução ( $p\text{-value}_{FB} = 0,005$ ).

Os resultados estatísticos respeitantes à interação dos dois fatores foram sempre não significativos (todos os  $p\text{-values}$  associados a  $FA*B$  são superiores a 0,05). A interação entre os dois fatores não ser significativa, implica que o padrão de resposta obtido nas diferentes combinações dos níveis dos dois fatores foi sempre homogéneo, como se pode observar nas tabelas respetivas.

De um modo geral, em todos os grupos em que foram observadas diferenças significativas entre os dois tipos de reconstrução, as médias dos valores de SUV máximo são superiores no grupo *Q.Clear* ( $\beta = 350$ ) em relação ao grupo VUE POINT HD. Estes resultados são consistentes com resultados previamente obtidos em estudos anteriores como o de *S. Ah et al* (54–56) sendo que poderemos inferir que o aumento do valor de SUV máximo na reconstrução *Q.Clear* pode ser explicado com a maior precisão de quantificação deste algoritmo em relação ao VUE POINT HD.

Em todos os grupos, independentemente do tempo de aquisição, não foram observadas diferenças significativas entre os diversos grupos de atividade (todos os p-values associados a FA são superiores a 0,05). Este facto poderá significar que as características intrínsecas deste equipamento, nomeadamente o detetor que apresenta particularidades específicas (como a extensão do FOV, aquisição de canal duplo, modo de operação 3D) fazem com que a quantificação não seja significativamente afetada pela atividade administrada. Isto porque, a sensibilidade da deteção é consideravelmente melhorada pelas particularidades supramencionadas, e por essa razão foi descrito que a sensibilidade de deteção deste equipamento é superior comparativamente com qualquer outro PET/CT atualmente (2).

Com estes resultados poderíamos inferir que é possível administrar uma atividade mais baixa, de modo a minimizar a exposição à radiação, sem que a qualidade do estudo e quantificação seja comprometida. No entanto, é importante ressaltar, que no grupo de atividade de 2MBq/kg, os valores de desvio-padrão são elevados e relativamente próximos aos valores da média, o que permite inferir que os dados obtidos neste estão entre uma ampla gama de valores, apresentando uma maior variabilidade.

#### 5.2.2. Análise dos valores de Contraste entre VUE POINT HD e Q.Clear

Tal como foi descrito previamente na secção 4.6, para o cálculo do contraste das imagens foi feito o rácio entre o SUV máximo na lesão e o SUV máximo na região de fundo.

A análise destes resultados foi realizada com a utilização do mesmo procedimento estatístico da secção 5.2.1. No entanto, neste caso a variável medida foi o contraste e o objetivo foi verificar se existiam diferenças significativas nos valores de contraste calculados entre os dois métodos de reconstrução e entre os diferentes grupos de atividade pré-definidos.



**Tabela VII-** Valores de Contraste obtidos com a reconstrução *Q.Clear* ( $\beta=350$ ) e VUE POINT HD, nos diferentes grupos de atividade e nos diferentes tempos de aquisição

Contraste	Grupo de Atividade						Estatística
	2 MBq/kg		3 MBq/kg		4 MBq/kg		
Tempo	$\beta$ 350	VUE POINT	$\beta$ 350	VUE POINT	$\beta$ 350	VUE POINT	
	M $\pm$ DP	M $\pm$ DP	M $\pm$ DP	M $\pm$ DP	M $\pm$ DP	M $\pm$ DP	
30 seg	12,986 $\pm$ 11,660	14,812 $\pm$ 13,386	13,261 $\pm$ 8,172	11,119 $\pm$ 6,473	14,124 $\pm$ 12,294	12,860 $\pm$ 9,645	FA: F(2;57)=0,153; p-value: 0,858 FB: F(1;57)= 0,575; p-value: 0,451 FA*B: F(2;57)= 3,000; p-value: 0,058
60 seg	18,058 $\pm$ 16,932	17,651 $\pm$ 17,670	12,594 $\pm$ 7,402	11,192 $\pm$ 6,816	14,869 $\pm$ 12,990	12,043 $\pm$ 9,311	FA: F(2;57)= 1,233; p-value: 0,299 FB: F(1;57)= 8,342; p-value: 0,005 FA*B: F(2;57)= 1,723; p-value: 0,188
90 seg	17,651 $\pm$ 17,670	16,199 $\pm$ 16,624	11,192 $\pm$ 6,816	12,093 $\pm$ 7,284	12,043 $\pm$ 9,311	13,912 $\pm$ 12,495	FA: F(2;57)= 1,008; p-value: 0,371 FB: F(1;57)= 0,525; p-value: 0,472 FA*B: F(2;57)= 2,646; p-value: 0,080
120 seg	16,342 $\pm$ 16,367	15,848 $\pm$ 17,303	15,022 $\pm$ 8,126	12,324 $\pm$ 7,098	15,665 $\pm$ 14,490	13,896 $\pm$ 12,878	FA: F(2;57)= 0,174; p-value: 0,841 FB: F(1;57)= 5,685; p-value: 0,020 FA*B: F(2;57)= 0,848; p-value: 0,433
M: Média; DP: Desvio-Padrão; FA: Fator de Amostras Independentes (Grupo de Atividade: 2,3,4 MBq/kg); FB: Fator de Medidas Repetidas (Reconstrução com $\beta$ de 350 e VUE POINT HD); FA*B: Interação dos dois fatores							

Na Tabela VII são apresentados os resultados relativos ao teste ANOVA de dois fatores mistos, relativos à comparação das médias e desvios-padrão dos valores de contraste obtidos com a reconstrução *Q.Clear* ( $\beta=350$ ) e VUE POINT HD, de acordo com a atividade administrada e o tempo de aquisição.

No grupo de 30 segundos, não são observadas diferenças significativas nos valores de contraste entre os diferentes grupos de atividade ( $p\text{-value}_{FA}=0,858$ ), assim como também não são observadas diferenças significativas entre os dois tipos de reconstrução ( $p\text{-value}_{FB}=0,451$ ).

No grupo de 60 segundos, não são observadas diferenças significativas nos valores de contraste entre os diferentes grupos de atividade ( $p\text{-value}_{FA}=0,299$ ), no entanto são observadas diferenças significativas entre os dois tipos de reconstrução ( $p\text{-value}_{FB}=0,005$ ).

No grupo de 90 segundos, não são observadas diferenças significativas nos valores de contraste entre os diferentes grupos de atividade ( $p\text{-value}_{FA}=0,371$ ), assim como não são observadas diferenças significativas entre os dois tipos de reconstrução ( $p\text{-value}_{FB}=0,472$ ).

No grupo de 120 segundos, não são observadas diferenças significativas nos valores de contraste entre os diferentes grupos de atividade ( $p\text{-value}_{FA}=0,841$ ), no entanto são observadas diferenças significativas entre os dois tipos de reconstrução ( $p\text{-value}_{FB}=0,020$ ).

Novamente, os resultados estatísticos respeitantes à interação dos dois fatores foram sempre não significativos (todos os  $p\text{-values}$  associados a  $FA*B$  são superiores a 0,05).

Em todos os grupos, não foram observadas diferenças significativas nos valores de contraste entre os diferentes grupos de atividade (todos os  $p\text{-values}$  associados a  $FA$  são superiores a 0,05), o que mais uma vez poderá significar que as características intrínsecas a este equipamento, fazem com que o contraste não seja significativamente afetado pela atividade administrada. Estes resultados são consistentes com o que foi previamente observado para a variável SUV máximo.

Em todos os grupos em que foram observadas diferenças significativas nos valores de contraste entre os dois tipos de reconstrução (grupo de 60 e 120 segundos), as médias dos valores de contraste são superiores no grupo  $\beta$  350 em relação ao grupo VUE POINT HD. Estes resultados novamente são consistentes com estudos previamente feitos, incluindo estudos de teste realizados pelo produtor, em que é descrito que o algoritmo *Q.Clear* apresenta melhorias significativas na relação sinal ruído em relação ao algoritmo convencional (3).

Em todos os grupos, os valores de desvio-padrão são elevados e relativamente próximos aos valores da média, o que permite inferir que existe variabilidade na gama de valores de contraste obtidos, especialmente nos grupos em que não foram observadas diferenças significativas.

A variabilidade observada nos valores de contraste obtidos pode ser explicada pelo facto de que em estudos clínicos existe uma grande quantidade de fatores que podem provocar variabilidade, como o tamanho da lesão ou o comportamento biológico do tumor (pode haver lesões mais captantes, ou menos captantes de  $^{18}\text{F}$ -FDG, com um comportamento mais ou menos homogéneo), fazendo com que o SUV máximo obtido na lesão possa variar bastante de doente para doente. Por outro lado, o valor de SUV máximo obtido na região de fundo (que neste caso foi considerado uma região de pulmão normal)

é maioritariamente homogéneo. Ao calcular o rácio entre o SUV máximo obtido na lesão e no fundo, como o valor em numerador pode ser bastante variável de doente para o doente, faz com que este valor de contraste possa variar bastante, tal como foi observado nos resultados obtidos.

### 5.2.3. Análise dos valores de SUV Máximo entre os diferentes $\beta$ no algoritmo *Q.Clear*

Neste caso, a reconstrução com recurso a valores de  $\beta$  inferiores a 150 foi excluída da avaliação, devido ao elevado ruído observado nas imagens, pelo que foi considerado que estas não apresentavam qualidade diagnóstica (44).

O objetivo foi então perceber se existiam diferenças entre os valores de SUV máximo medidos entre os diferentes  $\beta$  utilizados nas reconstruções. Para dar resposta a este objetivo, os fatores do grupo de atividade e do tempo de aquisição foram mantidos constantes. Foi assim aplicado o teste de ANOVA de um fator de amostras repetidas, como explicitado na secção 4.7.

**Tabela VIII-** Valores de SUV máximo obtidos com a reconstrução *Q.Clear*, nos diferentes  $\beta$  (150, 200, 250, 300, 350, 400, 450 e 500), nos diferentes grupos de atividade e nos diferentes tempos de aquisição

SUV Max		Coeficiente: Fator $\beta$								Testes Estatísticos de <i>Friedman</i>
Tempo	Grupo de Atividade	$\beta$ 150	$\beta$ 200	$\beta$ 250	$\beta$ 300	$\beta$ 350	$\beta$ 400	$\beta$ 450	$\beta$ 500	
		M $\pm$ DP	M $\pm$ DP	M $\pm$ DP	M $\pm$ DP	M $\pm$ DP	M $\pm$ DP	M $\pm$ DP	M $\pm$ DP	
30 seg	2 MBq/kg	12,170 $\pm$ 7,699	11,373 $\pm$ 7,837	10,309 $\pm$ 7,556	9,818 $\pm$ 7,615	9,370 $\pm$ 7,584	9,348 $\pm$ 7,611	9,103 $\pm$ 7,686	8,656 $\pm$ 7,248	$\chi^2(7) = 114,767$ ; p-value <0,001
	3 MBq/kg	12,009 $\pm$ 7,538	10,744 $\pm$ 5,675	9,492 $\pm$ 4,935	8,957 $\pm$ 4,850	8,303 $\pm$ 4,526	7,972 $\pm$ 4,372	7,608 $\pm$ 4,151	7,360 $\pm$ 4,003	$\chi^2(7) = 117,582$ ; p-value <0,001
	4 MBq/kg	9,660 $\pm$ 5,901	8,777 $\pm$ 5,380	8,069 $\pm$ 5,056	7,534 $\pm$ 4,540	7,292 $\pm$ 4,644	6,880 $\pm$ 4,307	6,776 $\pm$ 4,460	6,560 $\pm$ 4,401	$\chi^2(7) = 132,445$ ; p-value <0,001
60 seg	2 MBq/kg	12,227 $\pm$ 8,237	11,184 $\pm$ 7,721	10,246 $\pm$ 7,341	9,728 $\pm$ 7,514	9,137 $\pm$ 6,962	9,030 $\pm$ 7,0875	8,897 $\pm$ 7,146	8,574 $\pm$ 6,926	$\chi^2(7) = 111,391$ ; p-value <0,001
	3 MBq/kg	9,454 $\pm$ 4,687	8,721 $\pm$ 4,465	8,148 $\pm$ 4,052	7,699 $\pm$ 3,881	7,480 $\pm$ 3,763	7,238 $\pm$ 3,690	7,008 $\pm$ 3,593	6,798 $\pm$ 3,562	$\chi^2(7) = 123,182$ ; p-value <0,001
	4 MBq/kg	8,123 $\pm$ 5,153	7,521 $\pm$ 4,796	7,076 $\pm$ 4,557	6,771 $\pm$ 4,460	6,586 $\pm$ 4,380	6,467 $\pm$ 4,300	6,282 $\pm$ 4,256	6,156 $\pm$ 4,212	$\chi^2(7) = 126,476$ ; p-value <0,001
90 seg	2 MBq/kg	10,778 $\pm$ 7,892	10,300 $\pm$ 8,052	9,328 $\pm$ 7,695	9,352 $\pm$ 7,934	8,852 $\pm$ 7,652	8,830 $\pm$ 7,044	8,700 $\pm$ 7,706	8,600 $\pm$ 7,689	$\chi^2(7) = 107,033$ ; p-value <0,001
	3 MBq/kg	9,677 $\pm$ 5,172	8,880 $\pm$ 4,859	8,473 $\pm$ 4,732	8,060 $\pm$ 4,492	7,697 $\pm$ 4,400	7,479 $\pm$ 4,160	7,235 $\pm$ 4,079	7,090 $\pm$ 4,128	$\chi^2(7) = 116,668$ ; p-value <0,001
	4 MBq/kg	7,710 $\pm$ 4,865	7,353 $\pm$ 4,858	6,907 $\pm$ 4,697	6,662 $\pm$ 4,680	6,482 $\pm$ 4,680	6,392 $\pm$ 4,568	6,142 $\pm$ 4,494	6,097 $\pm$ 4,462	$\chi^2(7) = 115,227$ ; p-value <0,001
120 seg	2 MBq/kg	10,567 $\pm$ 7,831	9,847 $\pm$ 7,653	9,642 $\pm$ 7,756	9,174 $\pm$ 7,500	8,868 $\pm$ 7,431	8,795 $\pm$ 7,427	8,610 $\pm$ 7,389	8,400 $\pm$ 7,286	$\chi^2(7) = 111,254$ ; p-value <0,001
	3 MBq/kg	8,922 $\pm$ 4,433	8,357 $\pm$ 4,273	8,011 $\pm$ 4,157	7,678 $\pm$ 4,067	7,496 $\pm$ 4,017	7,180 $\pm$ 3,910	7,029 $\pm$ 3,896	6,868 $\pm$ 3,859	$\chi^2(7) = 132,145$ ; p-value <0,001
	4 MBq/kg	7,804 $\pm$ 4,920	7,179 $\pm$ 4,620	6,895 $\pm$ 4,640	6,730 $\pm$ 4,584	6,466 $\pm$ 4,483	6,248 $\pm$ 4,483	6,121 $\pm$ 4,153	6,089 $\pm$ 4,323	$\chi^2(7) = 118,420$ ; p-value <0,001

Na Tabela VIII são apresentados os resultados relativos ao teste ANOVA de um fator de amostras repetidas, relativos à comparação dos valores de SUV máximo com diferentes valores de  $\beta$  na reconstrução *Q.Clear*, de acordo com a atividade administrada e o tempo de aquisição.

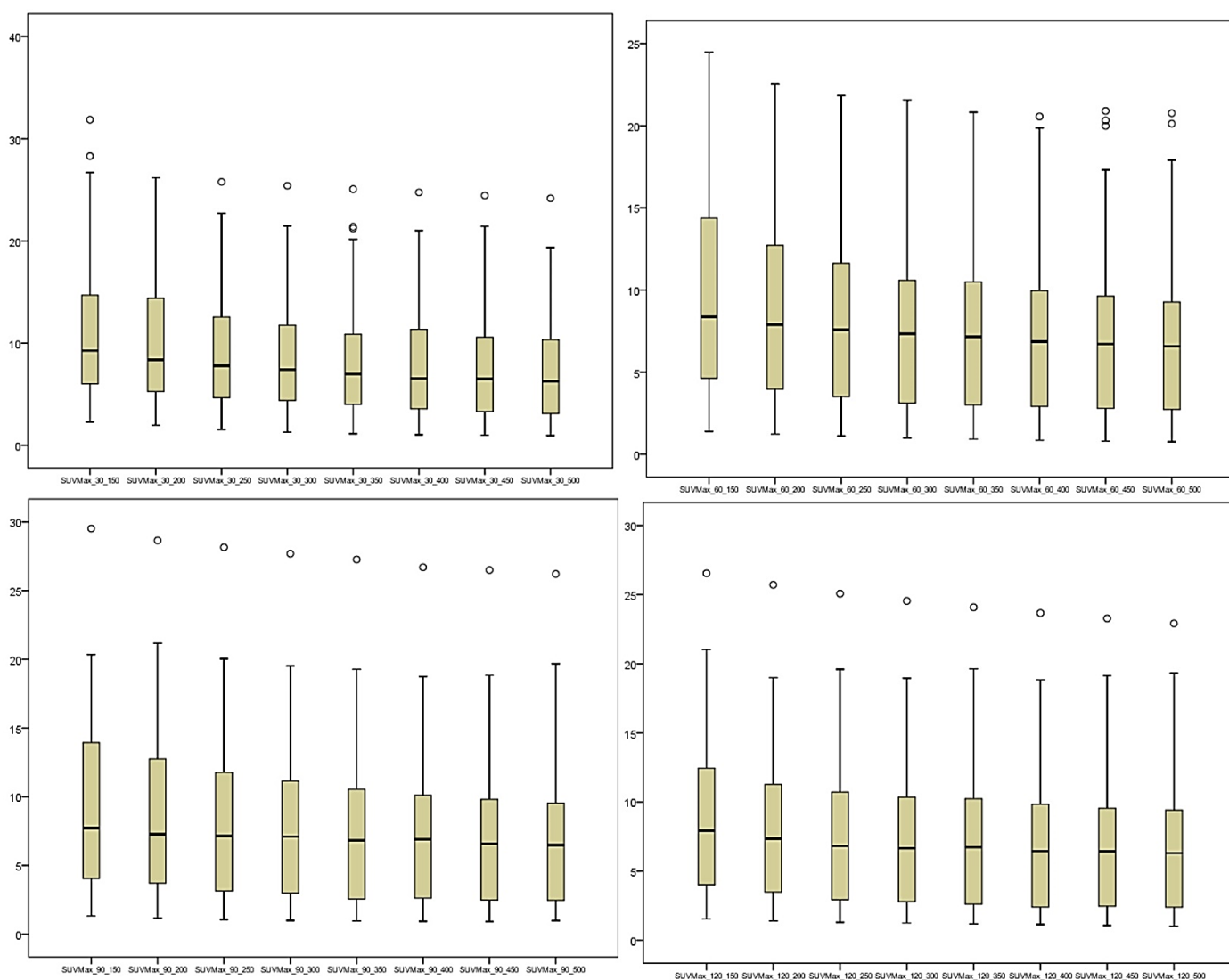
Através da análise da tabela é possível observar que em todos os grupos, independentemente do tempo de aquisição e do valor de  $\beta$  utilizado para a reconstrução ( $\beta$  entre 150 e 500), os valores de SUV máximo obtidos seguem o mesmo padrão de resposta: a média dos valores de SUV máximo diminui à medida que a atividade injetada aumenta (grupo 2MBq/kg tem valores de SUV máximo superiores ao grupo 4MBq/kg).

Para além disso, é possível verificar que em todos os grupos, independentemente do grupo de atividade e do tempo de aquisição, foram observadas diferenças significativas entre os diferentes valores de  $\beta$  utilizados para as diferentes reconstruções (p-value < 0,001). É também notório que as médias dos valores de SUV máximo diminuem à medida que os valores de  $\beta$  aumentam (SUV máximo no grupo  $\beta = 150$  é superior ao SUV máximo no grupo  $\beta = 500$ ). Estes resultados são concordantes com o padrão de resposta que foi previamente obtido nas imagens de teste com o fantoma, quando foi avaliada a variação da concentração radioativa em função dos valores de  $\beta$  utilizados na reconstrução. No caso das imagens de teste foi observado que a concentração radioativa diminuía à medida que os valores de  $\beta$  aumentavam.

Tendo em conta que foram observadas diferenças significativas entre todos os grupos tornou-se pertinente perceber quais os grupos que apresentariam um comportamento mais homogéneo, para tentar seleccionar qual seria o melhor  $\beta$  a aplicar em contexto clínico.

Para efeitos ilustrativos, estão dispostos na Figura 26, os diagramas de caixa que traduzem a variação dos valores médios e desvio-padrão dos SUV máximo nas diferentes reconstruções com os  $\beta$  150, 200, 250, 300, 350, 400, 450 e 500 respetivamente. Os quatro diagramas correspondem aos diferentes tempos de aquisição adquiridos: 30, 60, 90 e 120 segundos.

Pela análise dos gráficos podemos ver que as principais diferenças se encontram dos valores extremos (150, 200 e 450 e 500) para os valores centrais (250, 300, 350, 400).



**Figura 26**-Diagramas de Caixa que correspondem à variação das médias e desvio-padrão dos valores de SUV máximo nos diferentes  $\beta$  (150, 200, 250, 300, 350, 400, 450 e 500 respetivamente) e nos diferentes tempos de aquisição (30 segundos, à esquerda em cima; 60 segundos, à direita em cima; 90 segundos, à esquerda em baixo e os 120 segundos, à direita em baixo).

Tendo por base uma análise visual tanto das imagens de teste obtidas com o fantoma como das imagens clínicas, foi possível observar que as imagens reconstruídas com o  $\beta$  de 250, 300, 350 e 400 apresentavam uma qualidade diagnóstica adequada, ao contrário dos restantes cuja qualidade diagnóstica foi considerada insuficiente. Por esta razão e aliado ao facto que estes eram os valores de  $\beta$  em que as reconstruções apresentavam uma resposta mais homogénea foi considerado o intervalo de fatores  $\beta$  de 250 a 400 para a análise qualitativa.

#### 5.2.4. Análise dos valores de Contraste entre os diferentes $\beta$ no algoritmo Q.Clear

Tal como foi descrito previamente na secção 4.6, foi também calculado o contraste nas imagens reconstruídas com os diferentes  $\beta$ , novamente através do rácio entre o SUV máximo na lesão e o SUV máximo na região de fundo.

A análise destes resultados foi realizada com a utilização do mesmo procedimento estatístico da secção 5.2.3. No entanto, neste caso a variável medida foi o contraste e o objetivo foi verificar se existiam diferenças significativas nos valores de contraste calculados entre os diferentes  $\beta$  utilizados nas reconstruções.

**Tabela IX-** Valores de Contraste obtidos com a reconstrução *Q.Clear*, nos diferentes  $\beta$  (150, 200, 250, 300, 350, 400, 450 e 500), nos diferentes grupos de atividade e nos diferentes tempos de aquisição.

Contraste		Coeficiente: Fator $\beta$								Testes Estatísticos de <i>Friedman</i>
Tempo	Grupo de Atividade	$\beta$ 150	$\beta$ 200	$\beta$ 250	$\beta$ 300	$\beta$ 350	$\beta$ 400	$\beta$ 450	$\beta$ 500	
		M $\pm$ DP	M $\pm$ DP	M $\pm$ DP	M $\pm$ DP	M $\pm$ DP	M $\pm$ DP	M $\pm$ DP	M $\pm$ DP	
30 seg	2 MBq/kg	10,907 $\pm$ 8,529	11,457 $\pm$ 9,7761	12,382 $\pm$ 10,553	13,569 $\pm$ 12,267	12,986 $\pm$ 11,660	14,062 $\pm$ 14,224	14,485 $\pm$ 13,696	15,057 $\pm$ 16,768	$\chi^2(7) =$ 1,017; p-value= 0,995
	3 MBq/kg	14,626 $\pm$ 11,68	14,311 $\pm$ 9,919	12,3175 $\pm$ 6,938	13,707 $\pm$ 8,872	13,261 $\pm$ 8,172	12,299 $\pm$ 6,816	13,211 $\pm$ 6,978	12,895 $\pm$ 7,235	$\chi^2(7) =$ 1,764; p-value= 0,972
	4 MBq/kg	13,470 $\pm$ 8,990	13,230 $\pm$ 8,798	16,796 $\pm$ 17,296	14,684 $\pm$ 9,857	14,124 $\pm$ 12,294	12,369 $\pm$ 8,721	12,697 $\pm$ 8,692	13,863 $\pm$ 10,357	$\chi^2(7) =$ 9,933; p-value= 0,192
60 seg	2 MBq/kg	15,214 $\pm$ 13,295	17,035 $\pm$ 14,430	17,002 $\pm$ 15,124	17,366 $\pm$ 15,853	18,058 $\pm$ 16,932	20,187 $\pm$ 20,250	18,270 $\pm$ 18,575	18,034 $\pm$ 18,920	$\chi^2(7) =$ 5,233; p-value= 0,632
	3 MBq/kg	12,791 $\pm$ 9,473	13,021 $\pm$ 9,696	13,713 $\pm$ 9,341	13,992 $\pm$ 9,273	12,594 $\pm$ 7,402	13,737 $\pm$ 8,246	12,659 $\pm$ 7,118	13,265 $\pm$ 8,230	$\chi^2(7) =$ 2,467; p-value= 0,930
	4 MBq/kg	12,564 $\pm$ 9,188	12,724 $\pm$ 9,449	15,524 $\pm$ 13,034	14,215 $\pm$ 12,771	14,869 $\pm$ 12,990	13,967 $\pm$ 10,841	14,108 $\pm$ 12,298	14,566 $\pm$ 11,893	$\chi^2(7) =$ 3,133; p-value= 0,872
90 seg	2 MBq/kg	17,742 $\pm$ 16,429	20,365 $\pm$ 23,876	18,072 $\pm$ 18,843	17,957 $\pm$ 21,041	18,724 $\pm$ 19,739	19,094 $\pm$ 21,024	17,140 $\pm$ 18,649	17,691 $\pm$ 19,738	$\chi^2(7) =$ 12,213; p-value= 0,094
	3 MBq/kg	15,278 $\pm$ 9,872	17,646 $\pm$ 12,600	15,458 $\pm$ 10,099	16,262 $\pm$ 10,370	14,783 $\pm$ 9,101	14,202 $\pm$ 8,285	13,867 $\pm$ 7,505	14,465 $\pm$ 8,685	$\chi^2(7) =$ 8,576; p-value= 0,285

	4 MBq/kg	14,240 ± 9,643	15,886 ± 12,350	16,015 ± 13,282	15,356 ± 14,060	15,819 ± 14,547	16,059 ± 14,149	15,289 ± 13,402	14,823 ± 12,994	$\chi^2(7) = 3,064$ ; p-value= 0,879
120 seg	2 MBq/kg	17,683 ± 16,325	16,520 ± 15,412	17,927 ± 17,590	17,331 ± 16,946	16,342 ± 16,367	17,639 ± 17,917	17,437 ± 19,502	19,020 ± 21,680	$\chi^2(7) = 11,995$ ; p-value= 0,101
	3 MBq/kg	14,929 ± 8,581	17,087 ± 9,388	14,404 ± 7,545	14,055 ± 7,499	15,022 ± 8,126	13,797 ± 7,708	13,756 ± 7,971	14,023 ± 8,348	$\chi^2(7) = 11,417$ ; p-value= 0,121
	4 MBq/kg	16,039 ± 13,472	16,342 ± 13,518	16,816 ± 14,078	16,809 ± 14,703	15,665 ± 14,490	16,764 ± 15,523	16,019 ± 13,898	16,583 ± 15,330	$\chi^2(7) = 10,329$ ; p-value= 0,171

Na Tabela IX são apresentados os resultados relativos à comparação dos valores de contraste calculados, com diferentes valores de  $\beta$  na reconstrução *Q.Clear*, de acordo com a atividade administrada e o tempo de aquisição.

Através da análise da tabela é possível observar que em todos os grupos, independentemente do tempo de aquisição, do grupo de atividade e do valor de  $\beta$  utilizado para a reconstrução ( $\beta$  entre 150 e 500) não existem diferenças significativas entre os diferentes valores de contraste obtidos entre os diferentes  $\beta$  utilizados nas reconstruções.

As médias dos valores de contraste não seguem um padrão de resposta e os valores de desvio-padrão obtidos são elevados e relativamente próximos aos valores da média, o que novamente significa que é encontrada uma grande variabilidade nos valores de contraste calculados. Pensa-se que novamente esta variabilidade pode ser explicada pela grande quantidade de variáveis que não é possível controlar nos estudos clínicos, tal como foi explicado na secção 5.2.2.

Os resultados obtidos demonstram que o modo como é calculado o contraste das imagens, através do rácio entre o valor de SUV máximo na lesão e o valor de SUV máximo no fundo, não é preciso e são necessários mais estudos para avaliar e explorar uma nova fórmula de cálculo do contraste, que pudesse ser *standardizada* e diminuísse a variabilidade observada nos resultados obtidos.



#### 5.2.5. Análise das regressões lineares entre os diferentes tempos de aquisição

O tempo de aquisição desempenha um papel importante na imagiologia PET, uma vez que em muitos equipamentos PET/CT, o estudo de corpo inteiro de um doente *standard* com 180 cm de altura, pode ainda implicar um tempo total de estudo superior a 30 minutos. Obter imagens com uma qualidade de diagnóstico adequada pode ser assim uma questão comumente desafiadora, particularmente em doentes idosos, ou pediátricos. Em outros casos, como por exemplo quando o doente está ansioso, pode haver necessidades de parar o estudo e acalmar e reposicionar o doente, o que pode significar uma irradiação desnecessária para o doente. Deste modo, reduzir o tempo de aquisição pode ajudar na melhoria do conforto do doente durante o estudo e no custo-eficácia do exame (57,58).

O equipamento PET/CT *Discovery IQ 4R*, tal como descrito na secção 3.2.1 apresenta um novo detetor *Light Burst* que possui o maior campo de visão (FOV) da indústria, assim como a mais elevada sensibilidade segundo a NEMA, pelo que permite a aquisição de imagens com menores tempos, resultando assim em estudos de corpo inteiro mais rápidos (1).

Deste modo, tornou-se pertinente perceber qual a relação entre diferentes tempos de aquisição, para verificar se seria possível diminuir o tempo de aquisição sem que ficassem comprometidas a qualidade de imagem e a quantificação das lesões. Assim, tal como descrito previamente, na aquisição dos dados clínicos foram obtidos quatro *frames* com diferentes tempos (30 segundos, 60 segundos, 90 segundos e 120 segundos).

O objetivo foi comparar os tempos de aquisição e perceber se existia correlação entre as aquisições de 120 segundos (tempo *standard* por FOV na LMCR) e as aquisições de 30, 60 e 90 segundos. Neste caso foram utilizados testes de análise de regressão linear e foi mantido o grupo de atividade fixo. Os testes foram repetidos para os diferentes valores de  $\beta$  seleccionados para a avaliação qualitativa para avaliar as diferenças de acordo com a reconstrução utilizada.

**Tabela X-** Resultados da análise de Regressão Linear entre o tempo de aquisição 120 segundos e 30, 60 e 90 segundos, com diferentes fatores  $\beta$  no grupo de atividade de 2 MBq/kg

Grupo de Atividade: 2MBq/kg					
Fator $\beta$	Tempo	Coeficiente		Intervalo de Confiança 95%	Coeficiente Determinação ( $R^2$ )
250	30 seg	Constante	-0,701	[-2,057; 0,654]	0,956
		Declive	1,003	[0,896; 1,110]	
	60 seg	Constante	-0,810	[-2,571; 0,887]	0,933
		Declive	1,020	[0,884; 1,156]	
	90 seg	Constante	0,426	[-0,750; 1,602]	0,961
		Declive	0,988	[0,890; 1,086]	
300	30 seg	Constante	-0,285	[-1,532; 0,962]	0,957
		Declive	0,963	[0,862; 1,065]	
	60 seg	Constante	-0,288	[-1,635; 1,058]	0,950
		Declive	0,973	[0,862; 1,083]	
	90 seg	Constante	0,400	[-0,292; 1,092]	0,985
		Declive	0,938	[0,881; 0,995]	
350	30 seg	Constante	-0,204	[-1,094; 0,686]	0,976
		Declive	0,968	[0,894; 1,043]	
	60 seg	Constante	-0,752	[-1,740; 0,235]	0,973
		Declive	1,053	[0,996; 1,140]	
	90 seg	Constante	0,347	[-0,391; 1,085]	0,962
		Declive	0,963	[0,899; 1,026]	
400	30 seg	Constante	-0,227	[-1,078; 0,624]	0,978
		Declive	0,965	[0,894; 1,036]	
	60 seg	Constante	-0,547	[-1,487; 0,394]	0,975
		Declive	1,033	[0,952; 1,117]	
	90 seg	Constante	0,332	[-0,265; 0,930]	0,988
		Declive	0,958	[0,907; 1,010]	

**Tabela XI-** Resultados da análise da Regressão Linear entre o tempo de aquisição 120 segundos e 30, 60 e 90 segundos, com diferentes fatores  $\beta$  no grupo de atividade de 3 MBq/kg

Grupo de Atividade: 3MBq/kg					
Fator $\beta$	Tempo	Coeficiente		Intervalo de Confiança 95%	Coeficiente Determinação ( $R^2$ )
250	30 seg	Constante	0,728	[-1,103; 2,558]	0,830
		Declive	0,767	[0,595; 0,939]	
	60 seg	Constante	-0,103	[-1,212; 1,005]	0,942
		Declive	0,996	[0,873; 1,118]	
	90 seg	Constante	0,882	[-0,256; 1,909]	0,933
		Declive	0,848	[0,736; 0,961]	
300	30 seg	Constante	0,630	[0,823; 2,084]	0,881
		Declive	0,787	[0,643; 0,930]	
	60 seg	Constante	-0,195	[-1,168; 0,778]	0,952
		Declive	1,023	[0,909; 1,1369]	
	90 seg	Constante	0,556	[-0,355; 1,486]	0,950
		Declive	0,882	[0,782; 0,988]	
350	30 seg	Constante	0,523	[-0,813; 1,859]	0,895
		Declive	0,840	[0,698; 0,982]	
	60 seg	Constante	-0,345	[-1,179; 0,489]	0,964
		Declive	1,048	[0,948; 1,148]	
	90 seg	Constante	0,638	[-0,229; 1,504]	0,953
		Declive	0,891	[0,793; 0,989]	
400	30 seg	Constante	0,347	[-0,794; 1,488]	0,919
		Declive	0,857	[0,731; 0,983]	
	60 seg	Constante	-0,342	[-1,170; 0,486]	0,962
		Declive	1,039	[0,937; 1,142]	
	90 seg	Constante	0,272	[-0,459; 1,003]	0,966
		Declive	0,924	[0,838; 1,010]	

**Tabela XII-** Resultados da análise da Regressão Linear entre o tempo de aquisição 120 segundos e 30, 60 e 90 segundos, com diferentes fatores  $\beta$  no grupo de atividade de 4 MBq/kg

Grupo de Atividade: 4MBq/kg					
Fator $\beta$	Tempo	Coeficiente		Intervalo de Confiança 95%	Coeficiente Determinação ( $R^2$ )
250	30 seg	Constante	0,063	[-1,595; 1,721]	0,851
		Declive	0,847	[0,671; 1,022]	
	60 seg	Constante	-0,124	[-1,076; 0,828]	0,949
		Declive	0,992	[0,878; 1,106]	
	90 seg	Constante	0,104	[-0,292; 0,500]	0,990
		Declive	0,983	[0,935; 1,031]	
300	30 seg	Constante	-0,298	[-1,972; 1,376]	0,853
		Declive	0,933	[0,741; 1,124]	
	60 seg	Constante	-0,057	[-0,962; 0,843]	0,951
		Declive	1,002	[0,890; 1,115]	
	90 seg	Constante	0,250	[-0,212; 0,713]	0,986
		Declive	0,973	[0,915; 1,030]	
350	30 seg	Constante	-0,293	[-1,440; 0,855]	0,922
		Declive	0,927	[0,793; 1,061]	
	60 seg	Constante	-0,137	[-0,943; 0,668]	0,959
		Declive	1,003	[0,900; 1,105]	
	90 seg	Constante	0,171	[-0,127; 0,469]	0,994
		Declive	0,971	[0,933; 1,009]	
400	30 seg	Constante	-0,558	[-1,840; 0,664]	0,909
		Declive	0,994	[0,838; 1,149]	
	60 seg	Constante	-0,332	[-1,218; 0,554]	0,951
		Declive	1,017	[0,902; 1,132]	
	90 seg	Constante	0,022	[0,470; 0,514]	0,983
		Declive	0,974	[0,911; 1,037]	

Na Tabela X, Tabela XI e Tabela XII são apresentados os dados resultantes da análise de regressão linear feita entre o tempo de aquisição de 120 segundos e os restantes tempos de aquisição seleccionados durante o trabalho experimental (30, 60 e 90 segundos).

O coeficiente de determinação  $R^2$  é a medida da proporção da variação total que é explicada pelo modelo de regressão. O  $R^2$  varia entre 0 e 1 e determina o coeficiente de determinação entre a variável dependente e a variável independente estudadas. Quanto mais próximo de 1 estiver o  $R^2$ , maior será a validade da regressão, o que significa que a variação da variável dependente (neste caso os 120 segundos) pode ser explicada linearmente pela variação da variável independente (neste caso os 30, 60 ou 90 segundos).

Pela análise das três tabelas é observável que independentemente do grupo de atividade (2, 3 ou 4 MBq/kg), comparando os três tempos de aquisição avaliados, o coeficiente de determinação é ligeiramente superior nos tempos de 60 ou 90 segundos,

comparativamente aos 30 segundos. Este facto pode ser justificável com a pobre estatística de contagens resultante das imagens com 30 segundos.

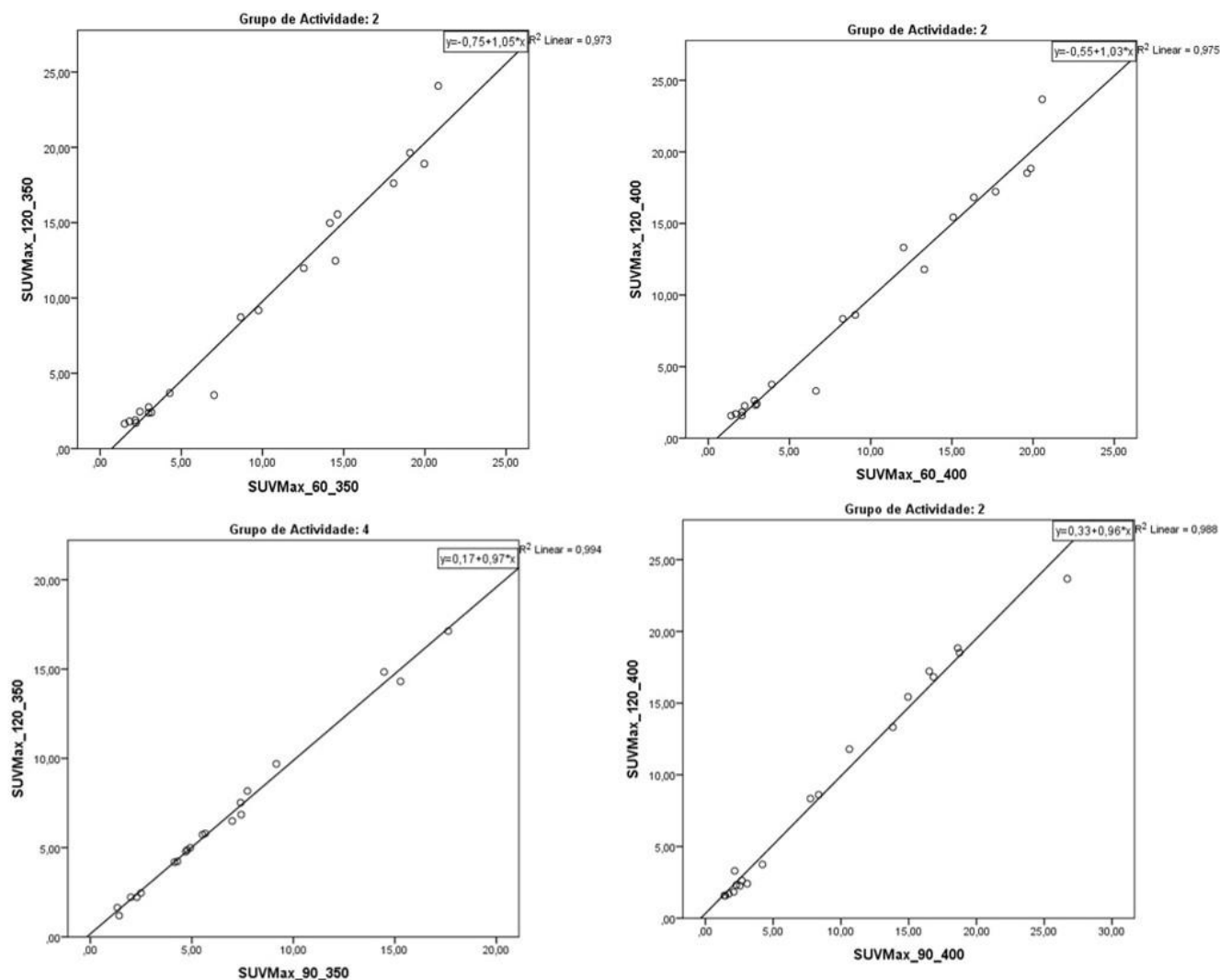
No entanto é possível observar que não existem diferenças muito evidentes entre os tempos de 60 e 90 segundos, obtendo-se nos dois grupos um coeficiente de determinação sempre superior a 0,90, o que significa que mais de 90% da variação dos valores de SUV máximo obtidos com o tempo de aquisição de 120 segundos podem ser explicados linearmente pela regressão. Com estes resultados poderíamos inferir que tendo em conta as características intrínsecas do equipamento, nomeadamente a elevada sensibilidade de deteção, seria possível diminuir o tempo de aquisição sem que ficasse comprometida a quantificação.

Através da análise das tabelas, podemos ainda inferir que relativamente aos grupos de atividade estudados, é observável o mesmo padrão de resposta em relação aos coeficientes de determinação, ou seja, os coeficientes de determinação são mais elevados nos tempos de 60 e 90 segundos independentemente do grupo de atividade (2, 3 ou 4 MBq/kg).

Este resultado uma vez mais é consistente com o facto de que as características intrínsecas do equipamento, nomeadamente a elevada sensibilidade de deteção fazem com que a quantificação não seja significativamente comprometida com a variação da atividade administrada.

Por último, é possível também observar que o coeficiente de determinação aumenta (valor de  $R^2$  mais próximo de 1) à medida que os valores de  $\beta$  aumentam, independentemente do grupo de atividade.

Para efeitos de ilustração foram selecionados os gráficos obtidos com o maior coeficiente de determinação ( $R^2$ ) –Figura 27.



**Figura 27**-Gráficos de Dispersão:  $\beta$  350 com 60 segundos à esquerda, em cima;  $\beta$  400 com 60 segundos à direita, em cima;  $\beta$  350 com 90 segundos à esquerda, em baixo;  $\beta$  400 com 90 segundos à direita, em baixo. Os valores de  $R^2$  representam o coeficiente de determinação

Através da análise dos gráficos de dispersão da Figura 27, é possível comprovar novamente que existe uma forte correlação entre a variável dependente e independente, pelo que é possível inferir que a variação dos valores de SUV máximo obtidos com o tempo de aquisição de 120 segundos é fortemente explicada pela regressão.

Tal como foi supramencionado foram selecionados os gráficos com o maior valor do coeficiente de determinação que correspondeu aos valores de  $\beta$  de 350 e 400, com os tempos de 60 segundos e 90 segundos. Por outro lado, é possível observar que o grupo de atividade correspondente ao maior valor do coeficiente de determinação não é constante, ou seja não é possível inferir em qual dos grupos de atividade o coeficiente de

determinação é maior. Novamente, podemos inferir que não é evidente um comprometimento da quantificação em função da atividade administrada.

### 5.3. Análise dos Dados Qualitativos Clínicos

Para realizar a análise qualitativa das imagens, foi pedido a quatro médicos de Medicina Nuclear experientes e independentes, para reverem as imagens PET reconstruídas com o  $\beta = 250, 300, 350$  e  $400$  de 15 doentes, não tendo qualquer conhecimento prévio de qual das imagens foi sujeita a qual dos fatores  $\beta$ .

O objetivo proposto com esta avaliação era avaliar o impacto dos diferentes métodos de reconstrução na otimização da qualidade da imagem e tentar perceber qual seria o valor de  $\beta$  preferido pelos observadores.

A seleção dos valores de  $\beta$  de 250, 300, 350 e 400 deveu-se ao fato de que estes valores de  $\beta$  tinham obtido os resultados mais homogêneos nos estudos quantitativos tanto nas imagens de teste com o fantoma como nos dados clínicos, razão pela qual esta seria a gama que deveria ser estudada, pois entre estes  $\beta$  estaria o valor ideal. Para além disso, os restantes valores de  $\beta$  que haviam sido estudados,  $\beta 150, 200, 450$  e  $500$ , não apresentavam a qualidade diagnóstica pretendida, pelo que foram excluídos da análise visual.

Até ao momento foram apenas conseguidas respostas de dois dos quatro observadores a quem foi enviado o questionário, pelo que apenas serão apresentados os resultados das respostas dos dois observadores, tendo sido designados como avaliador 1 e avaliador 2.

Foi utilizada a estatística descritiva para descrever as respostas dos observadores ao questionário. Na Tabela XIII estão descritas as respostas dadas na avaliação clínica visual pelos dois avaliadores.

**Tabela XIII-** Tabela de Contingência, com descrição da avaliação clínica visual feita pelos dois avaliadores

		Avaliador 2				Total
		$\beta 250$	$\beta 300$	$\beta 350$	$\beta 400$	
Avaliador 1	$\beta 250$	5	4	0	1	10
	$\beta 300$	1	1	2	1	5
	$\beta 350$	0	0	0	0	0
	$\beta 400$	0	0	0	0	0
Total		6	5	2	2	15

Através da análise da Tabela XIII é possível observar que o Avaliador 1 apresentou uma menor variabilidade nas respostas, tendo escolhido em 10 das 15 imagens, as imagens que tinham sido reconstruídas com o  $\beta$  250 como as imagens com melhor qualidade geral. Nas restantes 5 vezes, escolheu as imagens que tinham sido reconstruídas com o  $\beta$  300, como as imagens com melhor qualidade geral.

Por outro lado, o Avaliador 2 apresentou uma maior variabilidade nas respostas, tendo escolhido em 6 imagens o  $\beta$  250, em 5 imagens o  $\beta$  300, em 2 imagens o  $\beta$  350 e nas restantes 2 imagens o  $\beta$  400.

Os dois avaliadores apenas concordaram em 5 vezes que a melhor imagem seria a reconstruída com o  $\beta$  250 e uma vez em que a melhor imagem seria a reconstruída com o  $\beta$  300. A percentagem de concordância foi de 6/15, ou seja 40%, que representa um valor baixo.

Com base na tabela de contingência produzida (Tabela XIII), calculou-se a percentagem de concordância entre os dois avaliadores e o coeficiente de *kappa* de *Cohen* associado, que foi de 0,036, com um  $p\text{-value}=0,831$  (não significativo). Isto significa que a concordância entre os dois avaliadores foi bastante reduzida e que não foram observadas concordâncias significativas entre as avaliações feitas pelos dois avaliadores.



## Capítulo 6- Considerações finais e perspectivas futuras

---

Com o desenvolvimento deste projeto de Mestrado foi possível aprofundar conhecimentos na área da reconstrução e quantificação de imagens metabólicas e funcionais, providenciadas pela modalidade de imagem PET/CT.

Com a conclusão deste projeto não poderia deixar de salientar como ponto positivo, a oportunidade de participar nas atividades clínicas da unidade de MNIM da LMCR, através das quais me foi permitido desenvolver o estudo experimental deste projeto.

Os principais objetivos deste projeto foram determinar qual o fator de penalização  $\beta$  ótimo no algoritmo *Q.Clear* e definir parâmetros de aquisição ideais em estudos clínicos, de modo a que pudesse ser implementado um protocolo *standard* para a aquisição de imagens clínicas PET/CT com  $^{18}\text{F}$ -FDG, com recurso ao equipamento PET/CT *Discovery IQ 4R*, disponível na LMCR.

O estudo experimental foi dividido em duas etapas e começou com aquisição de imagens de teste com recurso ao fantoma de qualidade da NEMA, para que fossem exploradas as capacidades do equipamento e para que se pudesse restringir os valores de  $\beta$  escolhidos para a segunda etapa que seria a avaliação de imagens clínicas.

Para além disso, em estudos de teste com fantasmas, todas as variáveis são rigorosamente verificadas, enquanto que em estudos clínicos existe uma enorme variedade de fatores que não podemos controlar e que podem ter um impacto nos resultados obtidos, pelo que foi pertinente avaliar as duas vertentes.

Para avaliar e comparar os diferentes algoritmos de reconstrução que iriam ser testados seriam necessários métodos reprodutíveis e fidedignos. Como tal decidiu-se ter por base os procedimentos *gold standard* para avaliação da *performance* dos sistemas PET publicados pela NEMA. No entanto, foram feitas algumas adaptações ao protocolo (p.e. preenchimento de todas as esferas com radioatividade e alteração do tempo de aquisição). Para além disso, a avaliação das imagens do fantoma não foi feita com a ferramenta de análise da NEMA, pois não nos foi possível ter acesso à mesma, pelo que estes fatores poderiam justificar alguma variabilidade demonstrada nos resultados.

É de salientar que o estudo experimental foi desenvolvido para o PET/CT *Discovery IQ 4R* da *GE Healthcare*, pelo que os resultados obtidos não podem ser diretamente comparados com outros sistemas PET/CT, devido a diferenças na reconstrução das

imagens, tempos de aquisição e mesmo devido a características físicas intrínsecas que variam de equipamento para equipamento.

Relativamente aos resultados obtidos com o estudo experimental, no que diz respeito às imagens de teste com o fantoma, foi demonstrado que os valores de concentração radioativa diminuem à medida que o valor de  $\beta$  aumenta, pelo que nos foi permitido inferir que com valores de  $\beta$  mais pequenos temos uma maior precisão na medição, pois os valores medidos são mais próximos da concentração radioativa real. Um resultado equivalente foi obtido nos estudos clínicos, em que se verificou que o valor de SUV máximo diminuía à medida que o valor de  $\beta$  aumentava.

No que diz respeito à variação do coeficiente de recuperação e da variabilidade de fundo, foi possível demonstrar que à medida que o valor de  $\beta$  aumenta há uma diminuição do valor do coeficiente de recuperação e da variabilidade de fundo. Estes resultados indicam os valores de  $\beta$  mais baixos se traduzem num aumento do coeficiente de recuperação (e consequentemente do contraste) mas também num aumento da variabilidade de fundo (e consequentemente do ruído). Deste modo, é crucial que a escolha do fator  $\beta$  ótimo tenha em consideração um compromisso entre estes dois fatores.

No entanto, através da avaliação do CR e VF de acordo com o diferente diâmetro das esferas foi evidente que o padrão de resposta obtido foi mais evidente nas esferas de menores dimensões (10, 13 e 17 mm). Já nas esferas de maior dimensão (22, 28 e 37 mm) a resposta obtida foi mais homogénea. Estes resultados demonstram que o fator  $\beta$  tem um maior impacto nas estruturas mais pequenas, pelo que não foi encontrado um fator  $\beta$  ótimo para todas as esferas. De um modo sucinto, podemos prever que é necessário um ajuste do valor  $\beta$  consoante o tamanho da lesão, pelo que este seria um ponto a ser considerado como uma perspetiva futura deste projeto.

A segunda etapa do estudo experimental, respeitante à aquisição de estudos clínicos foi bastante gratificante para mim, na medida em que pude colaborar com a unidade de MNIM da LMCR e adquirir experiência na minha área de formação, a MN. Aliado ao facto de que poucos trabalhos que envolvessem casos clínicos foram desenvolvidos e publicados, a amostra conseguida neste estudo experimental ( $n=60$ ) foi superior em relação a estudos já referenciados na revisão da literatura, sendo por isso a meu ver um ponto positivo para este projeto.

Relativamente aos resultados obtidos com a reconstrução VUE POINT HD (o algoritmo iterativo *standard*) e a reconstrução com o *Q.Clear* (fator de penalização  $\beta$  350), foi demonstrado que os valores de SUV máximo obtidos são superiores com o

*Q.Clear* em relação ao VUE POINT HD, o que nos permite inferir que o algoritmo *Q.Clear* apresenta uma maior precisão de quantificação que poderá dever-se em parte à convergência efetiva dos dados conseguida com este tipo de reconstrução. Os valores de contraste calculados foram também superiores no *Q.Clear* em relação ao VUE POINT HD, o que mais uma vez demonstra que o algoritmo iterativo de regularização apresenta melhorias significativas na relação sinal ruído em relação ao algoritmo iterativo convencional.

Quando foram comparados os valores de contraste obtidos com os diferentes valores de  $\beta$ , não foram observadas diferenças significativas entre os  $\beta$  utilizados nas reconstruções, tendo sido demonstrada uma grande variabilidade nos valores de contraste calculados. Considerou-se que esta variabilidade poderia ser explicada com fatores biológicos inerentes, como tamanho da lesão ou comportamento biológico do tumor, que podem influenciar a variação do SUV máximo obtido de doente para doente. Tendo em consideração que a fórmula para o cálculo do contraste na prática clínica é simplesmente um rácio entre o SUV máximo obtido na lesão e no fundo, e que o valor em numerador pode ser bastante variável de doente para o doente (consoante a tipologia da lesão), consequentemente podemos verificar que este valor de contraste pode variar bastante.

Deste modo, os resultados obtidos relativamente ao contraste em estudos clínicos, demonstram que existe uma necessidade proeminente de implementar uma fórmula melhorada de contraste a fim de ser *standardizada* para a prática clínica. Isto porque, tal como foi supramencionado, os resultados obtidos demonstram que não existem diferenças significativas no contraste entre os diferentes  $\beta$ , ao contrário do que seria de esperar, pois nas imagens de teste foi verificada uma variação do CR de acordo com os valores de  $\beta$ . Concluindo, um ponto a considerar para estudos futuros seria a verificação de uma fórmula para cálculo de contraste na prática clínica, que tivesse em consideração variáveis como o tamanho da lesão, a fim de verificar qual seria o fator  $\beta$  ótimo em termos de contraste da imagem.

No que diz respeito à avaliação qualitativa das imagens clínicas, foi demonstrado que não existe concordância entre os observadores relativamente ao fator  $\beta$  que produz a imagem com melhor qualidade geral. Estes resultados comprovam que avaliadores experientes não conseguem unicamente com recurso a uma análise visual identificar qual o melhor  $\beta$ , pois não notam uma diferença clara entre as diferentes reconstruções. Estes resultados mais uma vez comprovam a elevada necessidade de *standardizar* parâmetros de reconstrução para aplicações clínicas específicas.

Em relação à otimização dos parâmetros de aquisição em contexto clínico, foi estudada a variação da atividade administrada aos doentes e diferentes tempos de aquisição na tentativa de determinar se seria possível reduzir a dose e o tempo de aquisição, sem que houvesse compromisso da quantificação e da qualidade de imagem, tal como era descrito pelo produtor em relação ao equipamento PET/CT *Discovery IQ*.

Deste modo, foi demonstrado que não existiam diferenças significativas entre os diversos grupos de atividade tanto nos valores de SUV máximo registados como nos valores de contraste calculados, nas diferentes reconstruções realizadas. Na revisão da literatura realizada durante o desenvolvimento deste projeto não foi encontrado nenhum estudo preliminar em que tivesse sido avaliado este fator, pelo que se tentou encontrar uma justificação para os resultados obtidos. Pensa-se que o facto de não haver diferenças significativas entre os diferentes grupos de atividade poderá significar que as características intrínsecas ao PET/CT *Discovery IQ 4R*, nomeadamente o detetor *Light Burst* que apresenta particularidades específicas (como a extensão do FOV, aquisição de canal duplo, modo de operação 3D) fazem com que a quantificação não seja significativamente afetada pela atividade administrada. A sensibilidade da deteção é consideravelmente melhorada pelas particularidades supramencionadas, e foi considerado pela NEMA que a sensibilidade de deteção deste equipamento é superior comparativamente com qualquer outro PET/CT atualmente. Deste modo, conclui-se que seria possível administrar uma atividade mais baixa, de modo a minimizar a dose administrada ao doente, e consequentemente a exposição à radiação associada, sem que a qualidade do estudo e quantificação fosse comprometida.

Para estudar a influência da variação dos tempos de aquisição foram realizados testes de regressão linear para perceber se existiam relações lineares entre o tempo de aquisição *standard* (120 segundos), com tempos de aquisição mais reduzidos (30,60 e 90 segundos). As imagens de 30 segundos apresentaram os coeficientes de determinação mais baixos e estas imagens foram desconsideradas em termos de qualidade diagnóstica, pois apresentavam uma baixa estatística de contagens. No entanto, com os tempos de 60 e 90 segundos foram obtidos coeficiente de determinação sempre superiores a 90%, pelo que pensamos que é possível inferir que tendo em conta as características intrínsecas do equipamento, nomeadamente a elevada sensibilidade de deteção, seria possível diminuir o tempo de aquisição sem que houvesse compromisso da quantificação. Num estudo recente desenvolvido por *Llompарт et al.* (39) foram feitos testes com um fantoma de qualidade da NEMA e foi simulada a pior combinação de tempo (aquisições de 60

segundos) e os coeficientes de recuperação (CR) nas diferentes esferas mantiveram-se a níveis constantes, tendo havido apenas aumento da variabilidade de fundo (VF). Estes resultados apesar de não terem sido obtidos nas mesmas condições, suportam os resultados obtidos com este estudo experimental.

Considero que a influência da variação da atividade e do tempo de aquisição deveria ter sido também estudada com o fantoma, tal como foi realizado no estudo de *Llompарт et al.*, para uma posterior comparação com os resultados obtidos com os dados clínicos, no entanto menciono estes pontos como propostas para estudos futuros.

Relativamente a limitações do estudo, é importante novamente ressaltar que o protocolo para a avaliação da *performance* do equipamento com base nas imagens de teste com o fantoma de qualidade da NEMA, foi adaptado e apenas foi feita uma aquisição pelo que a variabilidade encontrada em alguns resultados, pode ser resultante deste fator.

Na avaliação qualitativa das imagens, o número de observadores foi reduzido, assim como o número de casos avaliados (apenas foram revistos 15 casos da amostra de 60), pelo que aumentar estas duas variáveis poderia ter conduzido a uma maior concordância entre os observadores, no que diz respeito ao valor de  $\beta$  preferido. Para além disso, o modo como foram redigidas as questões poderia ter sido mais específico, pois era pedido aos observadores para escolher a imagem preferida em termos de qualidade geral, mas tendo em consideração os parâmetros de ruído, contraste e detetabilidade da lesão e deste modo pode ter sido introduzido viés. Se estes parâmetros tivessem separados em diferentes itens, as respostas obtidas poderiam ser diferentes, pois tal como foi previamente demonstrado com os dados dos fantasmas, a escolha do  $\beta$  ideal tem que ter em consideração o compromisso entre contraste e ruído.

Por último, a avaliação de estudos clínicos cingiu-se apenas a estudos com  $^{18}\text{F}$ -FDG em contexto oncológico, pelo que em outras aplicações clínicas poderiam ser obtidos diferentes resultados.



## Capítulo 7- Conclusões

---

Em suma, o desenvolvimento deste projeto demonstrou resultados promissores relativamente ao impacto do algoritmo *Q.Clear* tanto na quantificação como no contraste das lesões.

No que diz respeito à escolha dos parâmetros de aquisição ideais para imagens PET, num equipamento híbrido PET/CT em contexto oncológico, foi demonstrado através dos resultados obtidos que o grupo de atividade considerado ideal para administração seria o de 3 MBq/kg. Isto porque, concluiu-se que seria possível reduzir a atividade a administrar sem que fosse comprometida a quantificação, no entanto no grupo de atividade de 2MB/kg foram obtidos valores de desvio-padrão elevados, pelo que se excluiu este grupo da escolha ideal. Quanto ao tempo de aquisição considerado ótimo, foi demonstrado que pelo fato de não terem sido observadas diferenças muito evidentes entre os coeficientes de determinação dos 60 e 90 segundos, poderíamos deste modo considerar o tempo de aquisição de 60 segundos como o tempo ideal, reduzindo assim o tempo total de estudo.

Relativamente à escolha do método de reconstrução ideal das imagens PET, num equipamento híbrido PET/CT (através da comparação do algoritmo iterativo convencional VUE POINT HD e o algoritmo iterativo de penalização *Q.Clear*), foi claramente demonstrado que o *Q.Clear* apresentou uma maior precisão de quantificação, assim como melhorias no rácio-sinal ruído em relação ao algoritmo convencional, sendo por isso considerado como a escolha ótima em contexto clínico.

Quanto à escolha do fator de penalização ( $\beta$ ) ótimo no algoritmo *Q.Clear* em contexto clínico, foi claramente demonstrado que este deve ser ajustado de acordo com o tipo de estrutura a ser estudada e que o fator de penalização tem um maior impacto em estruturas de reduzidas dimensões. No entanto, não foi encontrado um fator ótimo para ser implementado num protocolo ideal, pelo que considero que mais estudos são necessários para avaliar o ajuste deste fator.

Para além disso, é essencial a realização de mais estudos para avaliar o impacto deste algoritmo em protocolos de baixa atividade e reduzidos tempos de aquisição, de modo a explorar a elevada sensibilidade de deteção do equipamento.





## Referências Bibliográficas

---

1. GE Healthcare. Discovery IQ. Image Quality. Intelligent Quantitation [Internet]. 2015. Available from: <http://www.gehealthcare.com/>
2. GE Healthcare. Discovery IQ Learning and Reference Guide. Revision 2 Direction 5504232-1EN; 2014.
3. Ross S. Q. Clear [Internet]. 2014. Available from: <http://www.gehealthcare.com/>
4. Coffey M, Vaandering A. Patient setup for PET/CT acquisition in radiotherapy planning. *Radiother Oncol*. 2010 Sep;96(3):298–301.
5. Fahey FH, Goodkind A, Treves ST, Grant FD. Nuclear Medicine and Radiation Protection. *J Radiol Nurs*. 2016;35(1):5–11.
6. Mettler FA, Guiberteau MJ. Essentials of Nuclear Medicine Imaging. 6th ed. Philadelphia, editor. Saunders Elsevier; 2012.
7. Valk PE. Positron Emission Tomography : Clinical Practice. London: Springer; 2006.
8. Kramer EL. Positron emission tomography computed tomography : a disease-oriented approach. New York : Informa Healthcare; 2008.
9. Saha GB. Basics of PET imaging : physics, chemistry, and regulations. Springer; 2005. 206 p.
10. TG T. Introduction to PET instrumentation. *J Nucl Med Technol*. 2001;29(1):4–21.
11. Jadvar H, Parker JA. Clinical PET and PET/CT. London: Springer; 2005.
12. Hogg P, Meadows A, Heathcote A. Principles and practice of PET/CT: part 1: a technologists guide. 2010.
13. Slomka PJ, Pan T, Germano G. Recent Advances and Future Progress in PET Instrumentation. 2016;46(1):5–19.
14. Lonsdale MN, Beyer T. Dual-modality PET/CT instrumentation—Today and tomorrow. *Eur J Radiol*. 2010;73(3):452–60.
15. Townsend DW. Positron Emission Tomography/Computed Tomography. *Semin Nucl Med*. Elsevier; 2016;38(3):152–66.
16. Townsend DW. Combined positron emission tomography-computed tomography: the historical perspective. *Semin Ultrasound CT MR*. NIH Public Access; 2008 Aug;29(4):232–5.
17. de Galiza Barbosa F, Delso G, ter Voert EEGW, Huellner MW, Herrmann K, Veit-Haibach P. Review: Multi-technique hybrid imaging in PET/CT and PET/MR: what does the future hold? *Clin Radiol*. Elsevier Ltd; 2016;
18. Wechalekar K, Sharma B, Cook G. Review: PET/CT in oncology—a major advance. *Clin Radiol*. 2005;60(11):1143–55.
19. Papathanassiou D, Bruna-Muraille C, Liehn J-C, Nguyen TD, Curé H. Positron Emission Tomography in oncology: Present and future of PET and PET/CT. *Crit*

- Rev Oncol Hematol. 2009;72(3):239–54.
20. Griffeth LK. Use of PET/CT scanning in cancer patients: technical and practical considerations. Proc (Bayl Univ Med Cent). Baylor Health Care System; 2005 Oct;18(4):321–30.
  21. Giammarile Francesco, Houzard C. Lung Cancer. In: Testanera G, van den Broek WJM, editors. Principles and Practice of PET/CT Part 2 A Technologist's Guide. European Association of Nuclear Medicine; 2011. p. 50–8.
  22. Poeppel TD, Krause BJ, Heusner TA, Boy C, Bockisch A, Antoch G. PET/CT for the staging and follow-up of patients with malignancies. Eur J Radiol. 2009;70(3):382–92.
  23. Lynch TB, Clarke J, Cook G, Hughes S, Love M, Marshall C, et al. PET/CT in clinical practice. PET/CT in Clinical Practice. 2007. 1-241 p.
  24. Wadsak W, Mitterhauser M. Review: Basics and principles of radiopharmaceuticals for PET/CT. Eur J Radiol. 2010;73(3):461–9.
  25. Boellaard R, Delgado-Bolton R, Krause B. FDG PET/CT: EANM procedure guidelines for tumour imaging: version 2.0. Eur J Nucl Med Mol Imaging. 2015;328–54.
  26. IAEA. Standard Operating Procedures for PET/CT: A Practical Approach for Use in Adult Oncology. 2013.
  27. Delbeke D, Coleman RE, Guiberteau MJ, Brown ML, Royal HD, Siegel BA, et al. Procedure Guideline for Tumor Imaging with 18 F-FDG PET/CT 1.0\*. Society of Nuclear Medicine. 2006.
  28. Turkington TG. Introduction to PET Instrumentation. J Nucl Med Technol. 2001;29(1):4–11.
  29. Eugene C. Lin and Abass Alavi. PET and PET/CT- a clinical guide. 2nd ed. Thieme Medical. Book News, Inc.; 2009. 3-11 p.
  30. Tarantola G, Zito F, Gerundini P. PET instrumentation and reconstruction algorithms in whole-body applications. J Nucl Med. 44(5):756–69.
  31. Kawaguchi M, Tateishi U, Inoue T, Kim EE. Artifacts in FDG PET and PET/CT. In: Kim EE, Lee M-C, Inoue T, Wong W-H, editors. Clinical PET and PET/CT Principles and Applications. 2nd ed. Springer; 2013. p. 107–19.
  32. Israel O, Delbeke D. Normal Distribution, Variants, Pitfalls, and Artifacts. In: Delbeke D, Israel O, editors. Hybrid PET/CT and SPECT/ CT Imaging. Springer; 2010. p. 35–9.
  33. Basu S, Zaidi H, Holm S, Alavi A. Quantitative Techniques in PET-CT Imaging. Curr Med Imaging Rev. 2011;7(3):216–33.
  34. Weber WA. Quantitative analysis of PET studies. Radiother Oncol. 2010 Sep;96(3):308–10.
  35. Adams MC, Turkington TG, Wilson JM, Wong TZ. A Systematic Review of the Factors Affecting Accuracy of SUV Measurements. Am J Roentgenol [Internet]. 2010 Aug;195(2):310–20. Available from:

- <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20651185>
36. Frey EC, Humm JL, Ljungberg M. Accuracy and Precision of Radioactivity Quantification in Nuclear Medicine Images. *Semin Nucl Med*. 2012;42(3):208–18.
  37. GE Healthcare. Discovery IQ. Image Quality. Intelligent Quantitation [Internet]. 2014. Available from: <http://www.gehealthcare.com/>
  38. Lenitudes Medical Center and Research [Internet]. [cited 2017 Feb 5]. Available from: <http://lenitudesmedicalcenter.pt/>
  39. Reynes-Llompart G, Gámez-Cenzano C, Romero-Zayas I, Rodriguez-Bel L, Vercher-Conejero JL, Martí-Climent JM. Performance Characteristics of the Whole-Body Discovery IQ PET/CT System. *J Nucl Med* [Internet]. 2017 Mar 16;jnumed.116.185561. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28302761>
  40. GE Healthcare. Optima CT540 Technical Reference Manual. Direction 5469102-1EN Revision 4; 2014.
  41. Weber WA, Wieder H. Monitoring chemotherapy and radiotherapy of solid tumors. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* [Internet]. 2006 Jul 11;33(S1):27–37. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16688451>
  42. GE Healthcare. VUE Point HD [Internet]. Available from: [http://www3.gehealthcare.com/en/products/categories/pet-ct/pet-ct\\_applications/vue\\_point\\_hd](http://www3.gehealthcare.com/en/products/categories/pet-ct/pet-ct_applications/vue_point_hd)
  43. GE Healthcare. SharpIR [Internet]. Available from: [http://www3.gehealthcare.com/en/products/categories/pet-ct/pet-ct\\_applications/sharpir#tabs/tab4A7B7088B5F347EFBCC6BF86052EFD3D](http://www3.gehealthcare.com/en/products/categories/pet-ct/pet-ct_applications/sharpir#tabs/tab4A7B7088B5F347EFBCC6BF86052EFD3D)
  44. Teoh EJ, McGowan DR, Macpherson RE, Bradley KM, Gleeson F V. Phantom and Clinical Evaluation of the Bayesian Penalized Likelihood Reconstruction Algorithm Q.Clear on an LYSO PET/CT System. *J Nucl Med*. 2015 Sep 1;56(9):1447–52.
  45. GE Healthcare. Introducing Q Suite [Internet]. Available from: [http://www3.gehealthcare.co.uk/en-gb/products/categories/molecular\\_imaging/pet-ct/pet\\_quantification#](http://www3.gehealthcare.co.uk/en-gb/products/categories/molecular_imaging/pet-ct/pet_quantification#)
  46. International Atomic Energy Agency. IAEA Human Health Series No.1 Quality Assurance for PET and PET/CT Systems. Vienna; 2009.
  47. Biodex. PET Phantom - NEMA 2012/IEC 2008 [Internet]. Available from: <http://www.biodex.com/nuclear-medicine/products/pet-positron-emission-tomography/pet-phantoms/pet-phantom-nema-2012iec-200>
  48. Nichols TE, Qi J, Leahy RM. Continuous time dynamic PET imaging using list mode data. *Information Processing in Medical Im*. Springer-Verlag Berlin Heidelberg; 1999. p. 98–111.
  49. Langner J, Bühler P, Just U, Pötzsch C, Will E, van den Hoff J. Optimized List-Mode Acquisition and Data Processing Procedures for ACS2 Based PET Systems. *Z Med Phys* [Internet]. 2006;16(1):75–82. Available from:

<http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0939388915701856>

50. Hoffman EJ, Huang SC, Phelps ME. Quantitation in positron emission computed tomography: 1. Effect of object size. *J Comput Assist Tomogr* [Internet]. 1979 Jun;3(3):299–308. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/438372>
51. Kessler RM, Ellis JR, Eden M. Analysis of emission tomographic scan data: limitations imposed by resolution and background. *J Comput Assist Tomogr* [Internet]. 1984 Jun;8(3):514–22. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/6609942>
52. Andersen T, Hoiland-Carlsen PF. The Q.Clear PET reconstruction algorithm: Evaluation using the NEMA IQ phantom. *J Nucl Med* [Internet]. 2016 May 1;57(supplement 2):1973. Available from: [http://jnm.snmjournals.org/content/57/supplement\\_2/1973.abstract](http://jnm.snmjournals.org/content/57/supplement_2/1973.abstract)
53. Rausch I, Cal-González J, Dapra D, Gallowitsch HJ, Lind P, Beyer T, et al. Performance evaluation of the Biograph mCT Flow PET/CT system according to the NEMA NU2-2012 standard. *EJNMMI Phys* [Internet]. 2015 Dec 26;2(1):26. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26501827>
54. Ahn S, Ross SG, Asma E, Miao J, Jin X, Cheng L, et al. Quantitative comparison of OSEM and penalized likelihood image reconstruction using relative difference penalties for clinical PET. *Phys Med Biol*. IOP Publishing; 2015;60(15):5733–51.
55. Passalacqua S, Kappadath S, Branch D, Ross S, Stearns C, Schomer D, et al. Qualitative and quantitative evaluation of regularized PET image reconstruction. *Soc Nucl Med Annu Meet Abstr* [Internet]. 2014;55(Supplement 1):579. Available from: [http://jnumedmtg.snmjournals.org/cgi/content/short/55/1\\_MeetingAbstracts/579](http://jnumedmtg.snmjournals.org/cgi/content/short/55/1_MeetingAbstracts/579)
56. Lantos J, Mittra E, Levin C, Iagaru A. Standard OSEM vs. regularized PET image reconstruction: qualitative and semi-quantitative comparison. *J Nucl Med* [Internet]. 2015 May 1;56(supplement 3):1805. Available from: [http://jnm.snmjournals.org/content/56/supplement\\_3/1805.abstract](http://jnm.snmjournals.org/content/56/supplement_3/1805.abstract)
57. Masuda Y, Kondo C, Matsuo Y, Uetani M, Kusakabe K. Comparison of imaging protocols for 18F-FDG PET/CT in overweight patients: optimizing scan duration versus administered dose. *J Nucl Med* [Internet]. Society of Nuclear Medicine; 2009 Jun;50(6):844–8. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19443586>
58. Hausmann D, Dinter DJ, Sadick M, Brade J, Schoenberg SO, Busing K. The Impact of Acquisition Time on Image Quality in Whole-Body 18F-FDG PET/CT for Cancer Staging. *J Nucl Med Technol* [Internet]. 2012 Dec 1;40(4):255–8. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23071347>